

Université de Montréal

**Coût-efficacité en vie réelle du ticagrélor – double thérapie  
antiplaquettaire pour l'infarctus du myocarde au Québec,  
Canada**

par  
Daniela Dinea

Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé  
École de Santé Publique

Mémoire présenté à l'École de santé publique  
en vue de l'obtention du grade de  
Maîtrise en évaluation des technologies de la santé  
option Producteur d'évaluation

Août 2019

© DANIELA DINEA, 2019

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

**Coût-efficacité en vie réelle du ticagrélor – double thérapie  
antiplaquettaire pour l'infarctus du myocarde au Québec,  
Canada**

Présenté par :

DANIELA DINEA

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr Thomas Poder, président-rapporteur

Dr Brian J. Potter, directeur de recherche

Dr Alexis Matteau, codirecteur de recherche

Dr Jason R. Guertin, membre du jury

## RÉSUMÉ

Au Canada, il y a environ 21 000 décès et 84 069 hospitalisations liés à un infarctus du myocarde (IM) par année, ce qui représente environ 1,27 milliard de dollars canadiens (\$ CA) en coûts directs reliés aux traitements aigus et chroniques. Parmi ces traitements, la double thérapie antiplaquettaire (DAPT) a été démontrée efficace pour diminuer le risque de complications reliées à l'IM. Cependant, malgré ces avantages cliniques, la persistance au traitement observée dans la vie réelle au Québec avec le DAPT à base de ticagrélol est inférieure à celle des autres inhibiteurs du récepteur P2Y<sub>12</sub>.

L'objectif de ce projet était d'élaborer un modèle décisionnel permettant d'évaluer le rapport coût-utilité du ticagrélol-DAPT dans des conditions de persistance imparfaite chez les patients québécois souffrant d'IM et ainsi, déterminer si une intervention à l'échelle de la province visant à accroître la persistance serait justifiable.

Un arbre de décision, modélisant l'évolution des patients atteints d'un IM sur une période d'un an, a été développé pour comparer quatre durées de persistance avec une observance parfaite avec le ticagrélol-DAPT (3, 6, 9 et 12 mois) à une stratégie d'observance parfaite avec 12 mois de clopidogrel-DAPT (traitement de référence). Trois événements cliniques ont été modélisés : l'IM récurrent, le décès cardiovasculaire et le saignement majeur. Les probabilités de ces événements ont été extraites d'essais cliniques randomisés pertinents en utilisant les courbes de survie de Kaplan-Meier publiées. Les utilités nécessaires pour calculer les QALYs ont été dérivées de la littérature. Les coûts ont été estimés à partir de la littérature canadienne et de la liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec et ont été exprimés en \$ CA de 2018. L'analyse principale consistait en une simulation probabiliste de Monte-Carlo.

À un coût moyen par année de vie gagnée ajustée pour la qualité de vie (QALY) de 43 398 \$ CA, les résultats de l'analyse principale ont démontré que 3 mois de ticagrélol-DAPT avait 59,31 % des chances d'être rentable à un seuil décisionnel (« willingness-to-pay ») de 50 000 \$ CA par QALY. De plus, les analyses de sensibilité démontrent que le rapport coût-efficacité du ticagrélol-DAPT était sensible au coût du décès cardiovasculaire et

au coût du ticagrélor. En présumant un coût de ticagrélor compatible avec un médicament générique, 3 mois, 6 mois et 9 mois de ticagrélor-DAPT étaient dominants et 12 mois de ticagrélor-DAPT avaient une forte probabilité d'être rentable (98,8 %).

Cette analyse en arrive aussi à la conclusion que 3 mois de ticagrélor-DAPT sont probablement rentables par rapport à 12 mois de clopidogrel-DAPT. Avec un niveau de preuve de modéré à fort, nous concluons donc qu'aucune intervention particulière n'est justifiée en ce qui concerne la politique provinciale pour améliorer le taux de persistance au ticagrélor après un IM.

**Mots clés :** Infarctus du myocarde, ticagrélor, persistance, évaluation économique, analyse coût-efficacité, analyse coût-utilité, modélisation, analyse décisionnelle, politique de santé

## ABSTRACT

In Canada, there are approximately 21,000 deaths and 84,069 hospitalizations related to myocardial infarction (MI) per year, representing approximately Can\$1.27 billion in direct costs related to acute and chronic care. Despite the demonstrated health benefits of dual antiplatelet therapy (DAPT) after an MI, observed real-world persistence to treatment with ticagrelor-based DAPT in Québec is lower than that observed with other P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors.

The objective of this project was to develop a decision-making model to evaluate the cost-utility ratio of ticagrelor-DAPT under conditions of imperfect persistence in Quebec patients suffering from MI, and thus to determine whether a province-wide intervention to increase persistence would be justifiable.

A decision tree describing the patient course in the first year following an MI was developed in order to compare four different durations of persistence with perfect adherence with ticagrelor-DAPT (3, 6, 9 and 12 months) to perfect adherence with a 12-month regimen clopidogrel-DAPT (reference treatment). Three clinical events were modeled: recurrent MI, cardiovascular death and major bleeding. The probabilities of these events were extracted from relevant randomized clinical trials using published Kaplan-Meier survival curves. The utilities needed to calculate the QALYs were derived from the literature. The costs were estimated from the Canadian literature and the list of medications from the Régie de l'assurance maladie du Québec and were expressed in Can\$ 2018. The reference case analysis consisted of a probabilistic Monte Carlo simulation.

At a mean cost per quality adjusted life year (QALY) gained of Can\$43,398, the results of the base case analysis showed that 3 months of ticagrelor-DAPT had a 59.31% likelihood of being considered cost-effective using a willingness-to-pay threshold of Can\$50,000/QALY. Moreover, the sensitivity analyses showed that the cost-effectiveness of ticagrelor-DAPT was sensitive to the cost of cardiovascular death and the cost of ticagrelor. Assuming a cost of ticagrelor compatible with a generic drug, the 4 durations of persistence with ticagrelor-DAPT are almost guaranteed to be profitable. When a generic cost of ticagrelor was assumed, 3

months, 6 months and 9 months of ticagrelor-DAPT were dominant and 12 months of ticagrelor-DAPT were highly likely to be cost-effective (98.8%).

This analysis also conclude that as little as 3 months of ticagrelor-DAPT is likely to be cost-effective compared to 12 months of clopidogrel-DAPT. With a moderate to strong level of evidence, we therefore conclude that no specific intervention is warranted at the provincial policy level to improve persistence rate with ticagrelor treatment after MI.

**Key words:** Myocardial infarction, ticagrelor, persistence, economic evaluation, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, modeling, decision analysis, health policy.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	1
ABSTRACT .....	3
TABLE DES MATIÈRES .....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES FIGURES .....	8
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	10
REMERCIEMENTS.....	12
1. INTRODUCTION .....	13
2. REVUE DE LITTÉRATURE.....	17
2.1 L'infarctus du myocarde et sa prise en charge.....	17
2.2 Thérapie antiplaquettaire .....	19
2.3 Efficacité et innocuité du ticagrélor.....	21
2.4 Utilisation du ticagrélor dans le monde réel .....	29
2.5 Évaluation économique - notions théoriques.....	30
2.5.1 Notions générales sur l'évaluation économique .....	30
2.5.2 Les éléments principaux d'une évaluation économique .....	31
2.6 L'impact économique du ticagrélor.....	47
2.7 Conclusion sur l'état des connaissances.....	55
3. OBJECTIF GÉNÉRAL ET QUESTION DE RECHERCHE.....	56
4. MÉTHODOLOGIE.....	57
4.1 Type d'évaluation économique.....	57
4.2 Population cible .....	57
4.3 Intervention d'intérêt .....	58
4.4 Comparateur.....	59
4.5 Perspective .....	59
4.6 Horizon temporel .....	60

4.7 Actualisation .....	60
4.8 Modèle .....	61
4.8.1 Structure et conceptualisation du modèle .....	61
4.8.2 Intégration des données dans le modèle.....	68
4.8.3 Hypothèses du modèle .....	84
4.8.4 Validation du modèle .....	84
4.9 Analyses.....	87
4.9.1 Analyse principale .....	87
4.9.2 Analyses de sensibilité et de scénario.....	89
5. RÉSULTATS.....	91
5.1 Résultats de l'analyse principale.....	91
5.2 Résultats des analyses de sensibilité déterministes.....	106
5.3 Résultats de l'analyse de scénario.....	107
6. DISCUSSION .....	115
6.1 Résumé et interprétation des résultats.....	115
6.2 Forces .....	119
6.3 Limites .....	120
7. CONCLUSION.....	123
RÉFÉRENCES .....	cxxv



# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Résultats d'efficacité de l'étude PLATO.....	26
<b>Tableau 2</b> : Résultats d'innocuité de l'étude PLATO.....	27
<b>Tableau 3</b> : Certaines caractéristiques de base des participants à l'étude PLATO .....	28
<b>Tableau 4</b> : Résumé des études économiques coût-utilité comparant le ticagrélor au clopidogrel .....	52
<b>Tableau 5</b> : Résultats de l'étude de coût-efficacité et de coût-utilité - rapport de l'INESSS (2012).....	54
<b>Tableau 6</b> : Résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude CURE.....	66
<b>Tableau 7</b> : Probabilités de référence du modèle.....	71
<b>Tableau 8</b> : Utilités des états de santé et des événements cliniques du modèle.....	77
<b>Tableau 9</b> : Coûts des médicaments du modèle.....	82
<b>Tableau 10</b> : Coûts des états de santé et des événements cliniques du modèle.....	83
<b>Tableau 11</b> : Validation du calcul des probabilités.....	86
<b>Tableau 12</b> : Résultats de l'analyse principale probabiliste.....	93
<b>Tableau 13</b> : Probabilités d'être coût-efficace des durées de persistance avec le Ticagrélor-DAPT pour différents seuils décisionnels.....	101
<b>Tableau 14</b> : Résultats de l'analyse de scénario - coût du ticagrélor à 25 % de sa valeur de référence.....	113

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Perspectives des évaluations économiques .....	37
<b>Figure 2</b> : Représentation graphique des résultats d’une analyse de coût-efficacité ou de coût- utilité .....	46
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique de l’arbre décisionnel .....	64
<b>Figure 4</b> : Structure détaillée du modèle construit dans TreeAge.....	65
<b>Figure 5</b> : Le diagramme de dispersion coût-efficacité Ticagrélor-DAPT 3 mois <i>versus</i> Clopidogrel-DAPT 12 mois.....	96
<b>Figure 6</b> : Le diagramme de dispersion coût-efficacité Ticagrélor-DAPT 6 mois <i>versus</i> Clopidogrel-DAPT 12 mois.....	97
<b>Figure 7</b> : Le diagramme de dispersion coût-efficacité Ticagrélor-DAPT 9 mois <i>versus</i> Clopidogrel-DAPT 12 mois.....	98
<b>Figure 8</b> : Le diagramme de dispersion coût-efficacité Ticagrélor-DAPT 12 mois <i>versus</i> Clopidogrel-DAPT 12 mois.....	99
<b>Figure 9</b> : Courbes d’acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 3 mois <i>versus</i> Clopidogrel- DAPT 12 mois .....	102
<b>Figure 10</b> : Courbes d’acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 6 mois <i>versus</i> Clopidogrel- DAPT 12 mois .....	103
<b>Figure 11</b> : Courbes d’acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 9 mois <i>versus</i> Clopidogrel- DAPT 12 mois .....	104
<b>Figure 12</b> : Courbes d’acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 12 mois <i>versus</i> Clopidogrel- DAPT 12 mois .....	105
<b>Figure 13</b> : Diagramme de Tornado comparant Ticagrélor-DAPT 3 mois avec Clopidogrel- DAPT 12 mois .....	109
<b>Figure 14</b> : Diagramme de Tornado comparant Ticagrélor-DAPT 6 mois avec Clopidogrel- DAPT 12 mois .....	110
<b>Figure 15</b> : Diagramme de Tornado comparant Ticagrélor-DAPT 9 mois avec Clopidogrel- DAPT 12 mois .....	111

<b>Figure 16</b> : Diagramme de Tornado comparant Ticagrélor-DAPT 12 mois avec Clopidogrel-DAPT 12 mois .....	112
<b>Figure 17</b> : Courbes d'acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 12 mois au coût du ticagrélor à 25 % de sa valeur de référence <i>versus</i> Clopidogrel-DAPT 12 mois.....	114

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

<b>Abréviations</b>	<b>Nom complet</b>
<b>françaises</b>	
<b>AAS</b>	Acide acétylsalicylique
<b>ACE</b>	Analyse coût-efficacité
<b>ACMTS</b>	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
<b>ACU</b>	Analyse coût-utilité
<b>ADP</b>	Adénosine diphosphate
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>C.-à-d.</b>	C'est à dire
<b>\$ CA</b>	Dollar canadien
<b>CARCE</b>	Courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité
<b>CHUM</b>	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
<b>EQ-5D</b>	Questionnaire EuroQol 5 Dimensions
<b>ICP</b>	Intervention coronarienne percutanée
<b>IM</b>	Infarctus du myocarde
<b>INESSS</b>	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
<b>MCV</b>	Maladie cardiovasculaire
<b>QVLS</b>	Qualité de vie liée à la santé
<b>RAMQ</b>	Régie de l'assurance maladie du Québec
<b>RCED</b>	Rapport coût-efficacité différentiel
<b>SCA</b>	Syndrome coronarien aigu
<b>SM</b>	Saignement majeur

<b>Abréviations</b>	<b>Nom complet</b>
<b>anglaises</b>	
<b>Can\$</b>	Canadian dollar
<b>CURE</b>	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial
<b>DAPT</b>	Dual antiplatelet therapy

<b>EQ-5D</b>	EuroQol 5 Dimensions
<b>EQ-5D-3L</b>	EuroQol 5 Dimensions 3-level
<b>EQ-5D-5L</b>	EuroQol 5 Dimensions 5-level
<b>EQ-VAS</b>	EuroQol-visual analog scale
<b>EuroQoL</b>	European Quality of Life Scale
<b>HUI</b>	Health Utilities Index
<b>KM</b>	Kaplan-Meier
<b>NICE</b>	National Institute for Clinical Excellence
<b>PLATO</b>	Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial
<b>QALY</b>	Quality-adjusted life-year
<b>SAVOR-TIMI 53</b>	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus
<b>SF-6D</b>	Short-Form Six-Dimension
<b>15D</b>	15-Dimension
<b>TRITON</b>	Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel
<b>TIMI</b>	Thrombolysis in Myocardial Infarction
<b>TIMI 38</b>	Thrombolysis in Myocardial Infarction 38
<b>TTO</b>	Time Trade-Off

## REMERCIEMENTS

Dr Brian J. Potter, directeur de recherche

Dr Alexis Matteau, codirecteur de recherche

Pr Thomas Poder, président-rapporteur

Dr Jason R. Guertin, membre du jury

Dr Jacques Le Lorier, directeur, Unité de recherche en pharmacoeconomie et pharmacoépidémiologie, Centre de Recherche du CHUM

Dr Dominic Mitchell, statisticien et pharmacoeconomiste, Centre de Recherche du CHUM

Dr Madeleine Durand, chercheur régulier, Centre de Recherche du CHUM

Dr Carl-Ardy Dubois, directeur, Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique, Université de Montréal

Dr Lise Lamothe, vice-doyenne études, Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique, Université de Montréal

Dr Nicole Leduc, professeure titulaire, Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique, Université de Montréal

Nicole Roberge, analyste, École de santé publique, Université de Montréal

# 1. INTRODUCTION

La maladie cardiovasculaire (MCV), incluant les vasculopathies athérosclérotiques telles la maladie coronarienne, la maladie vasculaire cérébrale et la vasculopathie périphérique, est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité à l'échelle mondiale et est responsable d'environ 17,7 millions de décès dans le monde annuellement (soit 31 % de tous les décès) [1]. La MCV représente également un fardeau économique important pour les systèmes de santé en matière de coûts directs (hospitalisations, services de réadaptation, consultations médicales, médicaments) et de coûts indirects associés à la mortalité et à la morbidité (perte de productivité due à la mortalité prématurée et à l'incapacité de travailler à court ou à long terme) [2, 3].

Au Canada, selon les données de 2012-2013, environ 2,4 millions (8,5 %) de personnes adultes vivent avec une cardiopathie ischémique dont 578 000 (24 %) ont des antécédents d'infarctus du myocarde (IM) [4]. Chaque année, près de 158 700 adultes canadiens (soit 6,1 par 1 000 habitants) sont nouvellement diagnostiqués avec une maladie coronarienne, dont environ 63 200 adultes (2,3 ‰) présentent une première crise cardiaque [4]. Au Canada, la maladie coronarienne athérosclérotique, est la deuxième cause de décès après le cancer [5] et l'une des principales causes d'hospitalisation [4, 6]. Plus précisément, il y a environ 21 000 décès et 84 069 hospitalisations reliés à l'IM par année au pays, ce qui représente près de 1,27 milliard \$ CA par année en coûts directs pour le traitement aigu et chronique [7]. En outre, le nombre de personnes à risque d'IM et les coûts de santé associés ne cessent d'augmenter en raison, notamment, du vieillissement de la population [8].

Pour la plupart des patients diagnostiqués avec un IM, il est recommandé de suivre un traitement par une double thérapie antiplaquettaire (DAPT) d'au moins 12 mois afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables, y compris l'accident vasculaire cérébral (AVC), la récurrence de l'IM et le décès. Cette double thérapie consiste en une association d'aspirine et d'un inhibiteur du récepteur P2Y<sub>12</sub> plaquettaire (clopidogrel, prasugrel ou ticagrélor) [9, 10]. Récemment, des études randomisées contrôlées ont démontré la supériorité de la DAPT à base de prasugrel (prasugrel-DAPT; étude « Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel » — TRITON) [11] et à base de ticagrélor (ticagrélor-DAPT; étude « Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial » — PLATO) [12] par rapport au clopidogrel-DAPT traditionnel. Le ticagrélor est remboursé au Québec depuis 2012; cette décision est basée en partie sur une analyse coût-efficacité (ACE) [13] qui reposait sur l'utilisation exemplaire de ce médicament dans l'étude originale [12]. Cependant, une revue des données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), présentée en 2015 révèle que le taux de persistance à 12 mois avec le ticagrélor au Québec est à nettement inférieur au taux de persistance présumé par l'ACE supportant son remboursement; le taux de persistance est aussi réduit de plus d'un tiers par rapport au clopidogrel [14, 15]. En effet, la plupart des patients auraient cessé le ticagrélor après six au lieu de 12 mois [14]. Ceci concorde avec d'autres études au sujet de l'utilisation des antiplaquettaires sur le terrain qui ont aussi signalé que la persistance avec le ticagrélor après un syndrome coronarien aigu (SCA) est inférieure à celle des autres inhibiteurs du récepteur P2Y<sub>12</sub> [16-21]. Par conséquent, il n'est pas clair si le ticagrélor représente toujours une option de traitement coût-efficace dans des conditions réelles (persistance imparfaite) pour les



patients atteints d'un IM au Québec et si cette situation nécessite une intervention auprès de la population et des médecins qui soignent ces patients.

L'observance et la persistance au traitement recommandé pour une maladie chronique sont des concepts très importants afin d'obtenir les bénéfices cliniques et économiques anticipés [22-24]. Bien qu'il n'existe pas pour le moment de consensus sur leurs définitions exactes, l'observance se réfère à la capacité du patient de prendre la quantité recommandée d'une médication, tandis que la persistance se définit comme la capacité du patient à continuer le traitement pour la durée prescrite (peu importe le niveau d'observance) [25]. Généralement, les taux d'observance et de persistance dans les études cliniques contrôlées sont supérieurs à ceux de la population générale dans la pratique clinique courante [24].

L'observance et la persistance non adéquates aux médicaments sont des phénomènes fréquents [26]. Il est considéré qu'environ 50 % des patients avec des conditions chroniques ne sont pas adhérents et persistants au traitement [22]. De mauvaises observance et persistance aux traitements peuvent compromettre leur efficacité et se traduire en une perte nette de ressources de santé puisque le patient non-adhérent au traitement peut engendrer des coûts supplémentaires malgré la dépense pour le traitement original [23, 24]. Donc, l'observance inadéquate et la non-persistance aux médicaments sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité de diverses maladies et contribuent ainsi à l'accroissement des coûts pour le système de santé [23, 25-28].

Dans le présent projet de recherche, le but est de à comparer les coûts et les effets sur la santé du ticagrélor-DAPT par rapport au clopidogrel-DAPT en conditions de persistance imparfaite dans une population de patients ayant reçu un diagnostic d'IM. L'analyse est effectuée du point de vue du système des soins de santé publique au Québec et nous présentons les résultats d'une évaluation coût-utilité à base de modèle analytique décisionnel. Dans cette analyse économique, les données des effets sur la santé des régimes médicamenteux et des coûts québécois (ou canadiens si une valeur québécoise n'était pas disponible) ont été obtenues de la littérature.

## 2. REVUE DE LITTÉRATURE

### 2.1 L'infarctus du myocarde et sa prise en charge

Les MCVs définissent l'ensemble des maladies cardiaques, vasculaires périphériques et vasculaires cérébrales [29]. Les maladies cardiaques les plus courantes sont les cardiopathies ischémiques (les maladies des artères coronaires ou coronariennes), l'insuffisance cardiaque congestive (faiblesse du muscle cardiaque) et les valvulopathies (les maladies des valves du cœur) [29].

Les maladies coronariennes, vasculaires périphériques et cérébrovasculaires sont des affections chroniques principalement déterminées par l'athérosclérose, une pathologie systémique qui touche les artères de taille moyenne et grande [30]. L'athérosclérose est causée par le dépôt de lipides, de plaquettes et l'accumulation de cellules inflammatoires (telles que les monocytes et les macrophages) dans la paroi artérielle. Cela conduit à la formation des plaques d'athérome qui rétrécissent progressivement la lumière des artères et déterminent la restriction de la circulation sanguine, principalement dans les artères coronaires, cérébrales et périphériques [29-31].

L'instabilité de la plaque athéromateuse, c.-à-d. une érosion, une fissure ou une rupture d'une plaque dans les artères coronaires (les artères qui irriguent le muscle cardiaque), active les fonctions plaquettaires et la cascade de la coagulation aboutissant à la formation des thrombus superposés sur cette plaque [30-32]. La formation des thrombus est principalement

déterminée par l'agrégation plaquettaire. Ces thrombus peuvent amener à un blocage partiel ou total d'une artère coronarienne [31], se manifestant cliniquement par un SCA.

Le SCA représente une constellation de symptômes qui seront enfin catégorisés soit comme un angor instable sans infarctus, soit comme un IM avec ou sans élévation du segment ST, selon les résultats d'une évaluation par l'électrocardiogramme et le dosage des enzymes cardiaques (pour déterminer s'il y a eu ou pas des dommages cardiaques) [33, 34]. De tous les cas de SCA, environ 40 % représentent l'angine instable et 60 % sont des IM [35]. Les patients atteints d'un IM subissent des dommages permanents au muscle cardiaque (myonécrose) les plaçant à haute risque de morbidité et de mortalité dans les jours, les semaines, les mois, et même les années qui suivent [36].

Les conséquences immédiates des IM sont dramatiques. Les patients sont à risque d'IM avec ou sans onde Q; ils sont aussi à risque d'insuffisance cardiaque, d'arythmie ou de décès [30]. Une prise en charge rapide, incluant un traitement par une DAPT, est donc primordiale [33, 37]. Un des objectifs immédiats du traitement est de prévenir la progression du thrombus afin d'éviter une obstruction complète de l'artère coronaire et de limiter la thrombo-embolie distale, deux événements qui peuvent augmenter la taille de l'infarctus. L'autre élément de la prise en charge d'un IM est la désobstruction mécanique de l'artère coronaire par l'angioplastie pour la grande majorité des patients. Une désobstruction pharmacologique avec un agent thrombolytique est aussi possible, mais moins efficace. Après une intervention coronarienne percutanée (ICP) avec pose d'endoprothèse vasculaire ou

devant une plaque d'athérome instable ne pouvant pas faire l'objet d'une ICP, le DAPT réduit le risque de récurrence d'IM [29, 31, 33, 34].

À long terme aussi, après un épisode de SCA, les patients ont un risque élevé d'événements cardiovasculaires adverses, notamment de récurrence d'IM, d'AVC et de décès [29, 31, 33, 34, 38]. Ce risque est plus élevé dans les premiers jours et mois qui suivent l'IM puis diminue graduellement par la suite [38]. Toutefois, le risque d'événement adverse reste supérieur à celui de la population sans IM jusqu'à trois ans plus tard [36].

En conclusion, l'objectif primaire de la gestion clinique du SCA est de rétablir et de maintenir un flux sanguin coronaire normal avec une combinaison de puissants antiagrégants plaquettaires (DAPT) et de désobstruction mécanique (ou pharmacologique si ICP n'est pas rapidement disponible) lorsqu'indiquée. Quelle que soit la stratégie initiale choisie pour rétablir le flux sanguin coronarien, la prévention de la thrombose coronaire par le traitement antiplaquettaire est un élément clé de la prise en charge aiguë ainsi qu'à long terme pour la prévention des complications de l'IM.

## 2.2 Thérapie antiplaquettaire

Après un SCA, une DAPT pour un minimum de 12 mois est recommandée dans la plupart des cas [9, 33, 34]. Elle consiste à l'association d'un inhibiteur du récepteur P2Y<sub>12</sub> plaquettaire (clopidogrel, prasugrel ou ticagrélor) avec l'acide acétylsalicylique (AAS) [9].

L'AAS a été le premier traitement antiplaquettaire à avoir réduit d'environ 50 % le nombre d'IM récurrents ou de décès chez les patients atteints de SCA [39, 40]. Une telle ampleur d'effet a rarement été dépassée dans d'autres domaines de la cardiologie. L'AAS inhibe de façon irréversible la COX-1 (l'enzyme cyclo-oxygénase), ce qui bloque la production plaquettaire de thromboxane A2 et supprime ainsi l'agrégation plaquettaire [41].

Le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrélor sont des antagonistes du récepteur de l'ADP (l'adénosine diphosphate) qui inhibent ce récepteur au niveau de la membrane cellulaire des thrombocytes et bloquent ainsi l'activation plaquettaire [42]. Le clopidogrel et le prasugrel sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y12 (classe des thiénoypyridines) [43, 44], tandis que le ticagrélor (classe de cyclopenthyltriazolopyridine) est un antagoniste réversible du récepteur P2Y12 [45, 46].

Puisque les thienopyridines (clopidogrel et prasugrel) sont des promédicaments nécessitant un métabolisme avant d'être actives, leur début d'action est moins immédiat que celui du ticagrélor qui est absorbé sous sa forme active [42, 43]. Toutefois, la demi-vie du ticagrélor est de sept à huit heures et une prise deux fois par jour est donc nécessaire [42]. Cela dit, il pourrait être un désavantage nuisant à l'observance et à la persistance au traitement par rapport à la prise une seule fois par jour pour les thienopyridines [42].

Le clopidogrel s'est avéré efficace dans la prévention des événements cardiovasculaires adverses dans différentes populations [47-49]. Par exemple, dans l'essai clinique « Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial » (CURE), le clopidogrel coadministré

avec l'AAS a été comparé à l'AAS seul chez des patients présentant un angor instable ou un IM sans élévation du segment ST. Les résultats ont démontré que le clopidogrel pris avec de l'AAS a réduit l'incidence des événements cardiovasculaires adverses (IM récurrents non fatals, AVC non fatals et décès cardiovasculaire) par rapport à l'AAS [49]. En conséquence, le clopidogrel-DAPT est devenu le traitement standard après un IM.

Le prasugrel-DAPT s'est révélé efficace par rapport au clopidogrel-DAPT dans l'étude TRITON [11]. Cependant, l'utilisation du prasugrel-DAPT est limitée en pratique; il est essentiellement recommandé aux patients atteints d'un STEMI et n'ayant aucune contre-indication particulière à cette molécule. La plupart de patients affectés par un IM et qui ne sont pas traités par le clopidogrel sont soumis à un traitement médical par le ticagrélor.

## 2.3 Efficacité et innocuité du ticagrélor

Le ticagrélor a démontré son efficacité dans la prévention des événements avec l'étude PLATO [12]. PLATO est une étude randomisée contrôlée, internationale et multicentrique à double insu qui compare le ticagrélor-DAPT au clopidogrel-DAPT traditionnel chez 18 624 patients hospitalisés pour un épisode de SCA. De tous ces patients, 17 % présentaient une angine instable, 43 % avaient un IM sans élévation du segment ST (risque de modéré à sévère) et 38 % présentaient un IM avec élévation du segment ST [12]. Les patients ont été pris en charge par l'ICP (64 %), par le pontage coronarien (10 %) et par la médication seule (26 %).

Le ticagrélor a été administré à une dose de charge de 180 mg, suivie de 90 mg deux fois par jour. Le clopidogrel a été prescrit à une dose de charge de 300 mg (300 mg supplémentaires étaient permis), suivie de 75 mg par jour. L'AAS a été administré à une dose d'entretien quotidienne de 75 mg à 100 mg. La durée du traitement prévue était de 12 mois. Le taux d'arrêt prématuré du ticagrélor était légèrement supérieur à celui du clopidogrel (23,4 % contre 21,5 %;  $p = 0,002$ ), mais nettement inférieur au taux observé dans les données administratives du Québec [14, 15].

L'objectif principal de l'étude était d'estimer le temps avant survenu d'un événement parmi les suivants : le décès cardiovasculaire, l'IM non fatal ou l'AVC non fatal. L'incidence de l'ensemble composé de ces événements était plus faible avec le ticagrélor qu'avec le clopidogrel (9,8 % contre 11,7 %;  $p < 0,001$ ). Le ticagrélor était également supérieur au clopidogrel en ce qui concerne la réduction de l'incidence de l'IM récurrent non fatal (5,8 % contre 6,9 %;  $p = 0,005$ ), de l'incidence du décès cardiovasculaire (4 % contre 5,1 %;  $p = 0,001$ ) et de l'incidence du décès de toute cause (4,5 % contre 5,9 %;  $p < 0,001$ ). Au contraire, le pourcentage d'AVCs non fatals était plus élevé dans le groupe traité par le ticagrélor que dans celui traité par le clopidogrel (1,5 % contre 1,3 %;  $p = 0,22$ ), mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le **Tableau 1**.

Plusieurs analyses exploratoires de sous-groupes ont été effectuées *a posteriori* en fonction du type de SCA, de la stratégie thérapeutique, des critères démographiques et des antécédents médicaux [50-53]. Ces analyses ont confirmé l'efficacité du ticagrélor, quels que



soient les types de présentation clinique (STEMI, NSTEMI ou angine instable) et de prise en charge (invasive ou médicale).

Du point de vue de l'innocuité, le ticagrélor pourrait occasionner plus de saignements que le clopidogrel puisque celui-ci est un médicament antiplaquettaire plus puissant. Le pourcentage de saignements majeurs (SM) utilisant les définitions PLATO ou TIMI (« Thrombolysis in Myocardial Infarction ») était plus élevé avec le ticagrélor qu'avec le clopidogrel, mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. De plus, les saignements fatals intracrâniens et les hémorragies majeures non reliées à un pontage (critères PLATO ou TIMI) étaient plus fréquents chez les patients recevant le ticagrélor et cette fois-ci les différences entre les deux groupes étaient statistiquement significatives. Toutefois, le pourcentage global des saignements fatals ou menaçant la vie était similaire dans les deux groupes.

La dyspnée a été également plus fréquente avec le ticagrélor qu'avec le clopidogrel (13,8 % contre 7,8 %;  $p < 0,001$ ). Elle entraîne une discontinuation du traitement chez 0,9 % des patients traités par le ticagrélor en comparaison avec à 0,1 % des patients traités par le clopidogrel.

Dans l'ensemble, les arrêts de traitement liés aux effets adverses étaient plus nombreux dans le groupe recevant le ticagrélor comparativement à celui recevant le clopidogrel (7,4 % contre 6,0 %;  $p < 0,001$ ). Les résultats d'innocuité sont présentés dans le **Tableau 2**.

L'étude PLATO est un essai clinique de bonne qualité méthodologique et comprend un nombre suffisant de sujets. La répartition aléatoire a été adéquate et le double insu a été respecté. La liste de randomisation a été gérée par un groupe qui n'avait aucun lien avec l'étude [54].

Les caractéristiques de base des participants ont été bien décrites et les sujets ont été distribués adéquatement entre les groupes (voir le **Tableau 3**). Les différentes présentations cliniques du SCA (angine instable, IM sans élévation du segment ST et IM avec élévation du segment ST) et les procédures médicales et invasives y sont réparties adéquatement. Le traitement comparateur a été bien choisi dans le cadre d'une perspective québécoise, le clopidogrel étant le traitement standard reconnu pour la prévention secondaire du SCA au Québec. Toutes les analyses ont été « en intention de traiter » et il semble qu'elles ont été faites de manière appropriée. Il faut cependant noter que plusieurs patients n'ont pas reçu le traitement pendant les 12 mois prévus; c'est entre autres parce que l'étude a été arrêtée puisque l'efficacité du traitement a été rapidement démontrée. Il y a aussi une faible représentation canadienne dans cet essai clinique (401/18 624), mais la population et les résultats globaux semblent généralisables à la population québécoise.

En conclusion, l'étude PLATO a démontré la valeur thérapeutique du ticagrélor pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients atteints d'un SCA. Les résultats ont mis en évidence que le ticagrélor a réduit de manière significative l'incidence des

événements de l'ensemble composé, des IM, des décès d'origine cardiovasculaires de même que des décès toutes causes confondues.

**Tableau 1** : Résultats d'efficacité de l'étude PLATO

Résultats d'efficacité [12]	Risque absolu d'événements		HR/OR (IC à 95 %)	Valeur p (HR/OR)	Réduction / augmentation absolue du risque*
	Groupe Ticagrélor (N = 9 333)	Groupe Clopidogrel (N = 9 291)			
Composite : décès cardiovasculaire, IM non fatal, AVC non fatal	9,8 %	11,7 %	0,84 (0,77 à 0,92)	< 0,001	1,9 (↘)
IM non fatal	5,8 %	6,9 %	0,84 (0,75 à 0,95)	0,005	1,1 (↘)
AVC non fatal	1,5 %	1,3 %	1,17 (0,91 à 1,52)	0,22	0,2 (↗)
Décès cardiovasculaire	4,0 %	5,1 %	0,79 (0,69 à 0,91)	0,001	1,1 (↘)
Décès toutes causes	4,5 %	5,9 %	0,78 (0,69 à 0,89)	< 0,001	1,4 (↘)

PLATO, Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial

IM, infarctus du myocarde; AVC, accident vasculaire cérébral; N, nombre de patients; HR, hazard ratio; OR, odd ratio; IC, intervalle de confiance; ↘, réduction; ↗, augmentation; \*Risque absolu d'événements dans le groupe Clopidogrel - Risque absolu d'événements dans le groupe Ticagrélor

**Tableau 2** : Résultats d'innocuité de l'étude PLATO

Résultats d'innocuité [12]	Risque absolu d'événements		HR/OR (IC à 95 %)	Valeur p (HR/OR)	Réduction / augmentation absolue du risque*
	Groupe Ticagrélor (N = 9 235)	Groupe Clopidogrel (N = 9 186)			
Saignement majeur (critères PLATO)	11,6 %	11,2 %	1,04 (0,95 à 1,13)	0,43	0,4 (↗)
Saignement majeur (critères TIMI)	7,9 %	7,7 %	1,03 (0,93 à 1,15)	0,57	0,2 (↗)
Saignement fatal ou menaçant la vie	5,8 %	5,8 %	1,03 (0,90 à 1,16)	0,70	0,0
Saignement fatal intracrânien	0,1 %	0,01 %	non disponible	0,02	0,09 (↗)
Hémorragie majeure non liée à un pontage (critères PLATO)	4,5 %	3,8 %	1,19 (1,02 à 1,38)	0,03	0,7 (↗)
Hémorragies majeures non liées à un pontage (critères TIMI)	2,8 %	2,2 %	1,25 (1,03 à 1,53)	0,03	0,6 (↗)
Dyspnée	13,8 %	7,8 %	1,84 (1,68 à 2,02)	< 0,001	6,0 (↗)

IM, infarctus du myocarde; AVC, accident vasculaire cérébral; N, nombre de patients; HR, hazard ratio; OR, odd ratio; IC, intervalle de confiance; ↘, réduction; ↗, augmentation; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction score;

\*Risque absolu d'événements dans le groupe Clopidogrel - Risque absolu d'événements dans le groupe Ticagrélor

**Tableau 3** : Certaines caractéristiques de base des participants à l'étude PLATO

Caractéristique [12, 55]	Groupe ticagrélor (%)	Groupe clopidogrel (%)
Âge moyen (en années)	62,1	62,3
Hypertension	65,8	65,1
Diabète type 2	24,9	25,1
Antécédents d'IM	20,4	20,7
Antécédents d'ICP	13,6	13,1
Antécédents de pontage aorto-coronarien	5,7	6,2
Insuffisance cardiaque congestive	5,5	5,8
AVC non hémorragique	3,8	4,0
Artériopathie périphérique	6,1	6,2
Maladie rénale chronique	4,1	4,4
IM avec élévation du segment ST	37,5	38,0
IM sans élévation du segment ST	42,9	42,5
Angine instable	16,6	16,8

IM, infarctus du myocarde; ICP, intervention coronarienne percutanée; AVC, accident vasculaire cérébral

## 2.4 Utilisation du ticagrélor dans le monde réel

Des études sur l'utilisation des médicaments antiplaquettaires après un IM ont démontré que le taux de persistance dans la vie réelle avec le ticagrélor-DAPT est inférieur à celui des autres inhibiteurs du récepteur P2Y<sub>12</sub> [16-21]. Par exemple, l'étude de Bergemeijer et collègues (2013) a démontré que le taux de discontinuation liée à la dyspnée pourrait être beaucoup plus élevé que ce qui a été avancé dans l'étude PLATO (14 % contre 0,9 %, respectivement) [18]. De plus, l'étude de Zettler et collègues (2017) menée aux États-Unis a révélé qu'à une durée médiane de 50 jours après la fin d'hospitalisation, l'arrêt du ticagrélor a été plus fréquent que celui du prasugrel et du clopidogrel (28,3 % contre 15,4 % contre 3,6 %, respectivement;  $p < 0,001$ ) [21]. Cependant, l'étude de Bagai et collègues (2017) menée au Canada a mis en évidence que la discontinuation du ticagrélor a été moins fréquente que celle du clopidogrel, mais plus fréquente que celle du prasugrel (21 % contre 22 % contre 17,7 %, respectivement;  $p = 0,03$ ) [17]. Toutefois, les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence en raison du nombre limité de patients, des pratiques cliniques différentes, des méthodes d'analyse variées et des limitations des données administratives.

## 2.5 Évaluation économique - notions théoriques

### 2.5.1 Notions générales sur l'évaluation économique

L'évaluation économique est fondée sur le concept d'efficience qui exprime la relation entre un résultat recherché et les moyens mobilisés pour l'obtenir et qui n'a de sens que par comparaison [56]. Par conséquent, l'évaluation économique repose sur la comparaison d'au moins deux interventions. Pour les économistes, l'efficience dérive du concept de coût d'opportunité, selon lequel les ressources disponibles sont attribuées, par exemple, à la mise en œuvre de l'intervention A au détriment des bienfaits de l'alternative B, qui ne peut plus être poursuivie [57].

Une évaluation économique des technologies de la santé met en relation les coûts et les conséquences sur la santé des interventions ou des technologies afin de déterminer l'option la plus efficiente [58]. Dans un contexte où les ressources sont limitées, l'évaluation économique est un outil essentiel d'aide à la décision pour garantir une allocation optimale des ressources qui maximise les gains de santé pour toute la population [58].

Au Canada, l'évaluation économique est un élément important du processus décisionnel en santé. Au Québec, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) évalue toutes les demandes de nouveaux médicaments avant de les ajouter à la liste des médicaments remboursés par la RAMQ [59]. Le processus de remboursement comprend trois étapes principales. Tout d'abord, l'INESSS évalue la valeur thérapeutique du médicament. Une fois cette valeur démontrée, l'INESSS évalue les critères suivants : la



justesse du prix du médicament, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament à la liste des médicaments remboursés. Les conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont prises en compte. Une fois l'évaluation terminée, l'INESSS fait une recommandation au ministre de la Santé et des Services Sociaux qui prend la décision finale d'ajouter ou non le médicament évalué à la liste des médicaments remboursés [59].

Dans les autres provinces canadiennes, le processus d'évaluation des médicaments est similaire à celui du Québec; c'est plutôt l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) qui évalue les médicaments.

### 2.5.2 Les éléments principaux d'une évaluation économique

Selon les lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada, publiées par l'ACMTS, plusieurs éléments doivent être pris en considération lors d'une évaluation économique : le type d'évaluation, la population cible, les interventions comparées, la perspective, l'horizon temporel, l'actualisation, la modélisation, le bénéfice/la conséquence sur la santé, le coût des ressources, l'analyse principale/de référence et l'incertitude [60].

## **Types d'évaluation économique**

Les principaux types d'évaluation économique sont : l'analyse coût-conséquence, l'analyse de minimisation des coûts, l'analyse coût-avantage/coût-bénéfice, l'analyse de coût-efficacité (ACE) et l'analyse de coût-utilité (ACU).

**L'analyse coût-conséquence** consiste à présenter séparément et de façon détaillée les coûts et les conséquences sur la santé des interventions comparées. Les résultats ne sont pas agrégés comme dans les autres types d'évaluations économiques. En fait, ce type d'évaluation peut être considéré comme une étape préalable de toute évaluation économique, car pour pouvoir analyser, il est nécessaire de commencer par décrire les éléments de l'analyse [61].

**L'analyse de minimisation des coûts** est appropriée lorsque les interventions comparées ont des conséquences identiques sur la santé. Dans ce cas, l'analyse de minimisation des coûts cherche à identifier l'option la moins coûteuse [61].

Dans une **analyse coût-avantage/coût-bénéfice**, les coûts et les conséquences sur la santé des interventions étudiées sont mesurés en termes exclusivement monétaires. L'attribution de valeurs monétaires aux bénéfices sur la santé est cependant controversée et pose un problème éthique puisqu'il est très difficile de donner une valeur monétaire à la vie [61].

Dans une **analyse de coût-efficacité** les bénéfices sur la santé des interventions comparées sont mesurés en unités naturelles (p. ex., années de vie gagnées, vies sauvées,

événements cliniques évités, maladies évitées, cas détectés) [58]. Le résultat de cette analyse est exprimé en termes de rapport coût-efficacité différentiel (RCED). Par exemple, le résultat d'une ACE peut exprimer le coût par année de vie sauvée ou le coût par décès évité. Pour effectuer cette analyse, il doit y avoir une différence de bénéfices entre les interventions comparées [60]. Sinon, une analyse de minimisation des coûts serait plus appropriée.

**L'analyse de coût-utilité** est considérée comme un type d'analyse coût-efficacité [58, 62] où les conséquences des interventions comparées sur la santé sont mesurées en termes d'années de vie ajustées en fonction de la qualité de vie (quality adjusted life-year; QALYs). La QALY est un concept qui intègre deux notions : la durée de la vie (mortalité) et la qualité de vie liée à la santé ou à un état de santé (QVLS; morbidité). La QVLS représente l'impact des aspects de la santé d'un individu (p. ex., des symptômes dus à une maladie ou à une intervention) sur son bien-être général. Ce concept fait également référence à la valeur qu'une personne accorderait à son état de santé [63].

Par définition, les QALYs sont calculées en multipliant la durée de vie (en années) que l'intervention permet de gagner par un coefficient de pondération standard (utilité) qui reflète la QVLS au cours de cette période. L'utilité telle qu'utilisée dans ce contexte est une mesure de préférence individuelle (ou moyenne dans une population) à l'égard d'un état de santé. Cet indice de préférence pour un état de santé donné est mesuré sur une échelle allant de 0 à 1. Par convention, la vie en parfaite santé compte pour 1 et la mort compte pour 0. Chaque état de santé entre les deux reçoit donc une pondération relative. Par exemple, une année de vie en

parfaite santé donnera 1 QALY, tandis qu'une année avec une maladie chronique diminuant la qualité de vie de 20 % comptera pour 0,8 QALY [64].

Les indices d'utilité (ainsi utilisés comme coefficients pour pondérer l'espérance de vie) peuvent être mesurés directement (par les méthodes de pari standard, d'arbitrage temporel et d'échelle analogue visuelle) ou indirectement (par l'entremise d'instruments génériques validés tels que EuroQol (EQ-5D), le health utility index (HUI), le SF-6D et le 15D [58, 65-67]. Parmi ces instruments génériques, l'EQ-5D est présentement l'un des plus populaires et est considéré comme l'un des instruments privilégiés par l'ACMTS [60].

Ce type d'évaluation, ayant la capacité de saisir l'impact d'une intervention sur la qualité de vie, est recommandé lorsque la QVLS constitue un élément important de l'évaluation d'une technologie [60]. Le résultat de ce type d'analyse est également présenté en termes de RCED, mais exprimé en ratio de type coût par QALY gagnée.

Pour conclure, la méthode de quantification et de valorisation des coûts pour chacun des cinq types d'évaluation économique est similaire, mais ces analyses diffèrent en termes de quantification et de valorisation de leurs conséquences sur la santé [58, 60].

La sélection du type d'analyse économique à entreprendre est déterminée par le problème de décision déclaré, par la maladie d'intérêt et par la disponibilité de données sur les coûts et sur les effets/bénéfices de l'intervention sur la santé [58, 60]. À ce jour, l'analyse

coût-utilité est l'analyse économique recommandée par les organismes tels l'ACMTS [60] et l'INESSS [59].

### **Problème de décision**

La définition d'un problème de décision doit préciser clairement la population d'intérêt, l'intervention d'intérêt et le comparateur, la perspective dans laquelle l'évaluation sera réalisée, la nature des conséquences sur la santé prises en considération et l'horizon temporel [58, 60].

### **Population d'intérêt**

La population d'intérêt est la population visée par les interventions comparée dans le cadre de l'évaluation économique et par le problème de décision [58, 60].

### **Intervention d'intérêt**

Dans le domaine de la santé, des types différents d'interventions d'intérêt peuvent être évaluées : des médicaments (nouveaux ou déjà sur le marché), des tests diagnostiques, des dispositifs, des équipements et des procédures utilisés par les professionnels de la santé dans la prestation des soins médicaux aux individus et les systèmes dans lesquels de tels soins sont fournis (différentes modalités d'organiser la prestation des services médicaux) [56, 68].

Avant d'entreprendre une évaluation économique, il est important de se poser la question si l'intervention d'intérêt est efficace puisque « une intervention qui n'est pas efficace, qui n'atteint pas son objectif, ne peut pas être efficiente, peu importe son coût » [68].

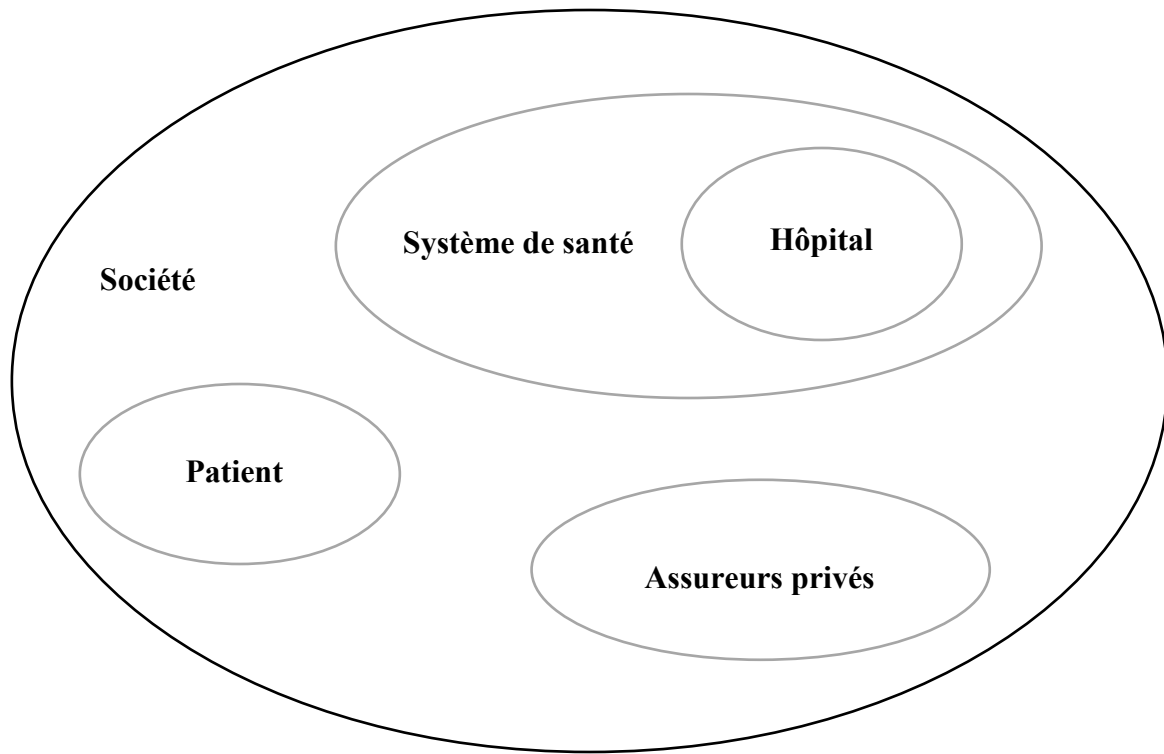
### **Comparateur**

Le comparateur représente l'intervention standard qui est comparée à l'intervention d'intérêt en cours d'évaluation et peut parfois correspondre à l'absence de traitement [69]. L'intervention standard est l'option couramment utilisée pour la population d'intérêt et dans le contexte canadien ou provincial où la décision s'appliquera et peut généralement être remplacée par l'intervention à l'étude [60].

### **Perspective**

La perspective représente le point de vue à partir duquel une évaluation économique sera menée [58]. Le point de vue peut être celui de la société, du système de santé, de l'hôpital ou de la clinique, du patient ou du tiers payeur [58] (voir la **Figure 1**). En fonction de la perspective, un choix du type de coûts et de conséquences sur la santé à considérer doit être fait [58, 60].

**Figure 1** : Perspectives des évaluations économiques



Les évaluations économiques menées avec des perspectives plus étroites (c.-à-d. du système de santé/payeur public, de l'hôpital ou de la clinique, du patient ou du tiers payeur) ne peuvent prendre en compte que les coûts et les effets directement liés aux interventions étudiées [58]. Par exemple, selon le point de vue du système de santé, les coûts directs suivants peuvent être pris en compte : les coûts des médicaments et les coûts des services médicaux, y compris les coûts des interventions médicales et chirurgicales, des hospitalisations, des visites à l'urgence, des visites des médecins, des services de réadaptation à domicile ou dans un centre, des services de soins à domicile et de soutien social, et des soins de longue durée dans un centre d'hébergement. Pour calculer ces coûts, il faut identifier et mesurer les ressources et ensuite les valoriser [58, 65].

Par contre, les évaluations économiques conduites dans des perspectives plus larges prendront en considération des coûts indirects, des coûts des patients, de leurs familles et leurs proches, ainsi que les coûts directs décrits plus haut [58]. Par exemple, du point de vue sociétal, les coûts indirects reliés à la perte de productivité et à l'incapacité de travailler, les coûts pour les patients (reliés à la souffrance et au temps perdu, les coûts « out-of-pocket ») et les coûts pour la famille et pour les proches des patients (le temps perdu, « out-of-pocket »), ainsi que les coûts directs sont pris en compte [58].

Comme mentionné dans les lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada, proposées par l'ACMTS, la perspective du système de santé/payeur public devrait être favorisée pour la plupart des analyses économiques en santé [60].

### **Horizon temporel**

L'horizon temporel représente la période au cours de laquelle les différents effets sur la santé et les coûts entre les interventions comparées devraient être évaluées [69]. L'horizon doit être suffisamment long pour pouvoir déceler tous les coûts et les conséquences sur la santé pertinents [70]; il doit aussi être déterminé en fonction de l'histoire naturelle de la maladie et de la durée de l'effet probable de l'intervention à l'étude [60].



## **Modélisation**

Les évaluations économiques de coût-efficacité et de coût-utilité peuvent être basées sur deux approches : l'essai clinique (données agrégées des individus participants à l'étude clinique) et le modèle analytique décisionnel (données synthétisées). Le modèle analytique décisionnel permet d'évaluer les coûts et les conséquences sur la santé des interventions comparées en synthétisant les informations provenant de sources multiples (essais cliniques, méta-analyses, études observationnelles, bases de données) et en appliquant des techniques mathématiques.

Pour créer un modèle décisionnel, plusieurs étapes sont nécessaires. Tout d'abord, il doit être conçu (c.-à-d. créer la structure du modèle). Il s'agit d'identifier le chemin clinique en fonction de l'évolution de la maladie et des effets attendus des interventions qui font l'objet de l'évaluation économique. Plus spécifiquement, il est nécessaire d'identifier les événements cliniques et les états de santé importants ainsi que les événements indésirables associés aux traitements lorsqu'ils sont cliniquement et économiquement importants. La disponibilité des données dans la littérature pourrait avoir un impact sur la conception du modèle. Cependant, le guide de l'ACMTS indique qu'elle ne devrait pas représenter un empêchement sur le plan du modèle. Il est possible de traiter des données limitées en utilisant des techniques telles que l'opinion d'experts, l'utilisation de paramètres fictifs dans le modèle ou l'analyse de sensibilité [60].

Deuxièmement, pour répondre à une question particulière de recherche, le type du modèle et la technique de modélisation appropriés doivent être identifiés. Il existe deux

catégories principales des modèles : les modèles déterministes et les modèles stochastiques/probabilistes (p. ex., une simulation de Monte-Carlo). Un modèle déterministe n'implique pas le hasard tandis qu'un modèle stochastique l'intègre en utilisant des lois des probabilités [64].

Généralement, deux techniques de modélisation sont fréquemment utilisées pour construire un modèle : *i)* l'arbre de décision et *ii)* le modèle de Markov. L'arbre décisionnel est recommandé lorsque les événements cliniques sont rapides, ne se répètent pas sur un horizon temporel court et lorsque les effets des interventions à l'étude sont à court terme (p. ex., dans le cas d'une maladie aiguë avec guérison). Par contre, le modèle de Markov est très utile lorsque les événements de santé se répètent et lorsque les effets des interventions sont à long terme (p. ex., une maladie chronique) [58, 69].

Troisièmement, les données nécessaires (c.-à-d. les probabilités, les utilités et les coûts) doivent être identifiées dans la littérature et intégrées dans le modèle [65].

Quatrièmement, le modèle doit être validé pour assurer sa précision. La structure, les hypothèses, les paramètres, ainsi que les résultats du modèle pourraient être examinés par des experts cliniciens ou face à des données populationnelles validées (validation externe) [60]. Une vérification interne du modèle est aussi recommandée pour garantir la qualité des calculs mathématiques et pour détecter les erreurs éventuelles [60].

### **Actualisation**

L'actualisation prend en compte les préférences temporelles de la société [60]. Il s'agit de calculer la valeur actuelle, à la date du calcul, d'un coût et d'un bénéfice clinique qui ne seront disponibles que dans un futur éloigné (p. ex., dans quelques années). Cette valeur actuelle est inférieure à la somme disponible dans le futur pour tenir compte des effets de l'inflation et de « coût d'opportunité » que représente l'investissement potentiel [60]. Actuellement, les lignes directrices de l'ACMTS recommandent, pour l'analyse de référence, qu'un taux d'actualisation standard de 1,5 % par an soit appliqué aux coûts et aux bénéfices sur la santé au-delà de la première année [60].

### **Analyse de référence/principale**

Les résultats principaux d'une ACE et d'une ACU peuvent être examinés en termes de RCED [60]. Le RCED est un rapport où le numérateur est une estimation de la différence des coûts entre l'intervention d'intérêt et le comparateur; le dénominateur est une estimation de la différence des bénéfices sur la santé entre les deux interventions comparées. Si l'on compare l'intervention d'intérêt A avec le comparateur B selon le type d'analyse économique, ce ratio peut être décrit à l'aide des équations suivantes :

1) pour une évaluation économique coût-utilité :

$$RCED = \frac{Coûts A - Coûts B}{QALYs A - QALYs B}$$

2) pour une évaluation économique coût-efficacité :

$$RCED = \frac{Coûts A - Coûts B}{Années de vie A - Années de vie B}$$

Ces résultats peuvent être illustrés graphiquement sur un plan coût-efficacité où les conséquences sur la santé (c.-à-d. l'efficacité) sont représentées en abscisse et les coûts en ordonnée (voir la **Figure 2**). Les axes déterminent quatre quadrants qui correspondent aux différentes situations de l'analyse. Dans le quadrant nord-est, l'intervention A est plus efficace et plus coûteuse que l'intervention de référence B. Dans cette situation, le résultat de l'analyse supporte la recommandation de l'intervention A en fonction de ressources disponibles et de ce que le décideur est prêt à payer pour avoir plus d'efficacité (c.-à-d. « seuil décisionnel » ou « willingness-to-pay » — WTP). Dans le quadrant nord-ouest, l'intervention A est moins efficace et plus coûteuse que l'intervention B (c.-à-d. qu'A est « dominée » par B) et donc, le résultat du RCED ne peut pas soutenir sa recommandation. Dans le quadrant sud-ouest, l'intervention A est moins efficace, mais aussi moins coûteuse que B. Dans cette situation, le résultat du RCED supporte la recommandation de l'intervention A en fonction de ce que le décideur est prêt à accepter en perte d'efficacité pour sauver des ressources. Typiquement, ce seuil représente aussi le seuil décisionnel ou le WTP. Dans le quadrant sud-est, A est plus efficace et moins coûteuse que B (c.-à-d. qu'A « domine » B) est donc, le résultat de l'analyse soutien la recommandation de l'intervention A.

Selon les lignes directrices de l'ACMTS, l'approche privilégiée pour l'analyse de référence est l'analyse probabiliste qui dans la plupart de cas prend la forme d'une simulation

de Monte-Carlo [60]. Cette analyse nécessite l'intégration des distributions des paramètres d'entrée dans le modèle et permet de mesurer l'impact de l'incertitude globale sur les résultats du modèle. Le type de distribution pour chaque paramètre d'entrée est choisi en fonction de sa nature (probabilités, utilités et coûts) [71].

Dans le cadre de l'analyse probabiliste de Monte-Carlo, un nombre suffisamment grand de simulations ou d'itérations du modèle, pour que les coûts et les QALYs estimés restent stables, est exécuté. Chaque simulation correspond à un tirage aléatoire des valeurs de tous les paramètres du modèle à partir de leurs distributions. Ensuite, à la fin de chaque itération, le modèle produit deux estimés distinctes de coûts et de QALYs pour l'intervention A et son comparateur B. Après avoir exécuté toutes les simulations, les distributions des coûts et des QALYs pour chaque intervention sont obtenues et les moyennes de chaque distribution sont calculées. Le meilleur estimé de RCED, c.-à-d. le résultat final de l'analyse est ensuite construit à l'aide des valeurs moyennes de chacune de ces distributions.

Les résultats de l'analyse probabiliste peuvent être présentés graphiquement par diagramme sur le plan coût-efficacité ainsi que sous la forme des courbes d'acceptabilité du rapport coût-efficacité (CARCE).

Tous les points de RCED sont localisés dans différents cadrans du diagramme de dispersion coût-efficacité. En d'autres termes, dessiner le RCED pour chaque simulation sur le plan coût-efficacité représente la visualisation de l'incertitude des résultats de l'analyse. Le nombre de points de RCED qui se situent à gauche ou à droite du seuil du décideur indique le

degré d'incertitude quant à la décision de conclure qu'une nouvelle intervention est coût-efficace par rapport au comparateur (soit, le risque de prendre une mauvaise décision).

La CARCE est la forme de présentation des résultats d'une analyse coût-efficacité qui est favorisée par l'ACMTS. Le diagramme de dispersion couvre généralement les quatre quadrants, ce qui indique une incertitude quant à la rentabilité ou non de l'intervention; cela informe aussi à partir de quelle valeur seuil elle est rentable. Cependant, la CARCE est une représentation graphique qui a pour but de quantifier cette incertitude autour de l'estimé de RCED. La CARCE démontre la probabilité qu'une intervention soit rentable ou coût-efficace par rapport à l'alternative pour une plage des valeurs seuil qu'un décideur pourrait être disposé à payer pour une unité particulière de bénéfice gagnée (ex. QALY).

### **Incertain**

L'incertain fait partie de toute analyse économique. Des analyses de sensibilité sont alors indiquées pour évaluer le degré d'incertain et son impact sur la décision de politique de santé. Ainsi, nous pouvons évaluer l'incertain de la méthodologie, des paramètres et de la structure du modèle afin de valider la robustesse des résultats de l'analyse principale [60].

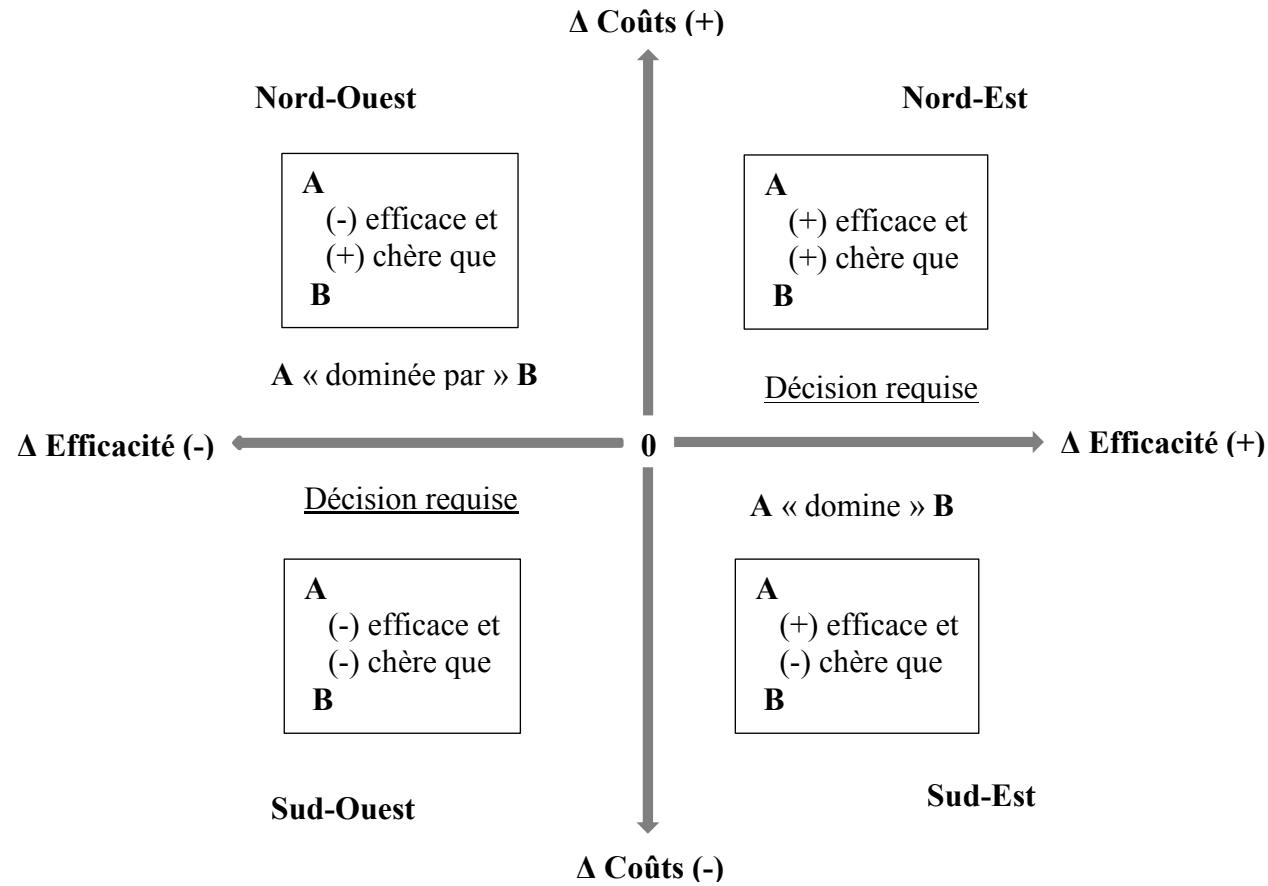
Quant à l'incertain paramétrique, les analyses de sensibilités permettent de mesurer l'impact de la variabilité et de l'incertain des paramètres importants de l'évaluation économique sur les résultats de l'analyse de référence. Des analyses de sensibilité déterministes (unidirectionnelles et pluridirectionnelles) et probabilistes peuvent être

effectuées. Dans les analyses unidirectionnelles, un seul paramètre clé est évalué à la fois. Dans celles pluridirectionnelles, l'impact de plusieurs paramètres sur le résultat de référence est évalué. Toutefois, les analyses de sensibilités déterministes de l'incertitude paramétrique ne sont pas privilégiées par l'ACMTS puisque les résultats peuvent être trompeurs si les paramètres sont corrélés et si le modèle n'est pas linéaire [60].

En ce qui concerne l'incertitude méthodologique, les résultats de l'analyse de référence sont comparés à ceux d'une analyse complémentaire. Par exemple, l'incertitude liée au choix d'actualisation peut être évaluée dans une telle analyse en utilisant des taux de 0 % et de 3 % [60].

L'incertitude structurelle concerne la structure du modèle (c.-à-d. les interventions comparées, les événements cliniques et les états de santé, l'horizon temporel). Des analyses de scénario/complémentaires sont recommandées dans ce cas [60].

**Figure 2** : Représentation graphique des résultats d'une analyse de coût-efficacité ou de coût-utilité



$$\Delta \text{ Coûts} = \text{Coût A} - \text{Coût B} ; \Delta \text{ Efficacité} = \text{Efficacité A} - \text{Efficacité B}$$



## 2.6 L'impact économique du ticagrélor

Le ticagrélor est remboursé au Québec depuis 2012. Cette décision a été basée en partie sur une analyse de coût-efficacité et de coût-utilité non publiée qui reposait sur les données de l'étude originale PLATO [13]. Le ticagrélor est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments couverts par la RAMQ lors d'un SCA, pour la prévention des manifestations vasculaires ischémiques, à une dose de 90 mg deux fois par jour en association avec l'AAS et la durée maximale de l'autorisation est de 12 mois [72].

Depuis, plusieurs études de coût-utilité évaluant 12 mois de traitement par le ticagrélor ou par le clopidogrel chez des patients présentant un IM ont été publiées dans la littérature [54, 73-83]. Toutes ces évaluations économiques ont été effectuées selon la perspective du payeur public.

Dans ces études économiques, les auteurs ont utilisé une approche basée sur la modélisation pour comparer les coûts et les conséquences sur la santé (QALYs) du ticagrélor-DAPT *versus* le clopidogrel-DAPT. Dans la majorité de ces analyses économiques, le modèle utilisé consistait en deux parties : *i*) un arbre décisionnel initial avec un horizon temporel d'une année (la période maximale de suivi dans l'étude PLATO) suivant un épisode de SCA et au cours duquel quatre événements mutuellement exclusifs ont été modélisés : l'IM récurrent non fatal, l'AVC non fatal, le décès de toutes causes (vasculaire et non vasculaire) et aucun autre événement clinique (c.-à-d. autre que le SCA original) [54, 73-83]; *ii*) un modèle

Markov qui modélisait la progression de la maladie après 12 mois de traitement par le ticagrélor ou par le clopidogrel jusqu'au décès de l'individu. La répartition des patients au début du modèle était déterminée selon leur état de santé à partir de l'arbre de décision à court terme. Le modèle de Markov consistait en quatre états de santé mutuellement exclusifs : décès de toutes causes, après un IM récurrent, après un AVC et absence d'événement [54, 73-83]. La dyspnée et le SM n'ont pas été modélisés de façon explicite dans l'arbre décisionnel [54, 73-83].

**L'arbre décisionnel d'un an** a été modélisé en fonction des probabilités des événements cliniques, de l'utilisation des ressources et de données d'utilité collectées dans le cadre de l'essai PLATO [54, 73-83]. Pour valoriser ces ressources, les coûts unitaires ont été extraits de différentes bases de données gouvernementales spécifiques à chaque pays pour lequel l'analyse avait été réalisée [54, 73-83]. Par exemple, dans l'ACU canadienne publiée par Grima et collègues, les coûts unitaires provenaient de l'Initiative ontarienne de coût par cas (« Ontario case costing initiative »), « une source de données intégrées à caractère financier/statistique et de données cliniques recueillies à l'échelle du patient/du résident » et de la liste de frais des médecins du Ministère de la Santé et des Soins de Longue Durée d'Ontario (« Schedule of Benefits and Fees – Physicians ») [77].

Bien que la dyspnée et le SM ne soient pas explicitement modélisés dans l'arbre décisionnel, leurs effets sur les utilités sont incorporés puisqu'elles faisaient partie de données des patients collectées au niveau individuel dans le cadre de l'étude PLATO [54, 73-76, 78-83]. Certaines études qui ont transformé les coûts de l'étude PLATO pour leur contexte local

auraient aussi incorporé l'impact de la dyspnée et les SM dans les coûts [54, 73-76, 78-83]. De plus, dans la mesure où la dyspnée et les SM pourraient être associés indirectement avec des effets adverses (par l'arrêt prématuré du ticagrélor), leur effet est aussi considéré indirectement dans les modèles.

Cependant, dans l'ACU publiée par Grima et collègues, l'impact de la dyspnée sur la qualité de vie a été considéré comme minime et la perte d'utilité associée a donc été exclue de l'analyse principale, mais analysée dans le cadre d'une analyse de sensibilité [77]. Les auteurs ont inclus toutefois le coût de la dyspnée dans l'analyse de référence puisque la différence de taux d'événements entre le ticagrélor et le clopidogrel était statistiquement significative (13,8 % contre 7,8 %;  $p < 0,001$ ) [77].

L'impact sur la qualité de vie du SM et son coût n'ont pas été pris en compte dans l'étude économique canadienne de Grima et collègues puisque la différence de taux d'événements entre le ticagrélor et le clopidogrel n'était pas statistiquement significative (11,6 % contre 11,2 %;  $p = 0,43$ ) [77].

**Le modèle de Markov**, construit sur un horizon temporel à vie avec des cycles d'un an, a été modélisé en fonction de probabilités de transition d'un état de santé à l'autre, basées sur des données de la littérature et des tableaux de survie, d'utilités et de coûts associés aux événements et aux états de santé recueillis de la littérature [54, 73-83]. Toutes ces informations étaient spécifiques à chaque pays pour lequel l'analyse avait été effectuée.

Exceptionnellement, dans l'ACU Canadienne publiée par Abdel-Qadir et collègues, les auteurs ont construit un modèle Markov sur un horizon temporel à vie avec des cycles d'un mois. Les événements cliniques pouvant survenir au cours de chaque cycle d'un mois étaient : un épisode d'insuffisance cardiaque congestive, une récurrence de SCA, un SM et un épisode d'un effet adverse mineur (saignement mineur, et bradycardie et dyspnée dues au ticagrélor) [84]. Ce modèle a été alimenté par des données d'efficacité et d'innocuité provenant de l'étude PLATO et de données d'utilité et de coûts estimées de la littérature [84].

Pour tous les modèles, les utilités et les coûts associés aux événements et aux états de santé ont été considérés identiques, que les événements surviennent avec l'utilisation de ticagrélor-DAPT ou de clopidogrel-DAPT [73-84]. Par contre, les probabilités de transition liées aux événements et aux états de santé différaient entre les deux stratégies de traitement [73-84].

Toutes ces études de coût-utilité recensées ont été basées sur l'étude PLATO. Les résultats de l'analyse principale ont démontré que le ticagrélor était une option coût-efficace ou dominante par rapport au clopidogrel sur différents horizons temporels chez des patients qui ont subi un SCA quel que soit le type de présentation clinique (STEMI, NSTEMI ou angine instable) et aussi quel que soit le type de procédure impliquée (médicale ou invasive) dans plusieurs pays (c.-à-d. le Canada, le Royaume-Uni, l'Australie, l'Allemagne, la Suisse, le Suède, la Pologne, les États-Unis, le Singapour, la Thaïlande, la Colombie, le Chili).

Par exemple, dans l'étude économique de Grima et collègue (2014), sur un horizon temporel à vie (40 ans), les patients traités avec le ticagrélor ont gagné 0,097 année de vie et 0,084 QALY par rapport à ceux traités avec le clopidogrel. Les RCEDs, en supposant le prix générique du clopidogrel (0,645 \$ CA par jour), étaient de 8 438 \$ CA par année de vie gagnée et de 9 745 \$ CA par QALY gagnée en faveur du ticagrélor [77]. Tous les coûts étaient en \$ CA de 2011.

Dans l'étude de coût-utilité d'Abdel-Qadir et collègues (2015), sur un horizon temporel à vie, les patients traités avec le ticagrélor ont gagné 0,070 QALY par rapport à ceux traités avec clopidogrel. Le RCED, en supposant le prix générique du clopidogrel (0,660 \$ CA par jour), était de 12 205 \$ CA par QALY gagnée en faveur du ticagrélor [84]. Tous les coûts étaient en \$ CA de 2012. Le résumé de ces deux études coût-utilité canadiennes [77, 84] est présenté dans le **Tableau 4**.

En supposant le prix de marque du clopidogrel (2,59 \$ CA par jour), les résultats de l'étude de coût-efficacité et de coût-utilité présentés dans le rapport de l'INESSS (2012) démontrent que le ticagrélor était l'option dominante (c.-à-d. plus efficace et moins coûteuse) par rapport au clopidogrel sur un horizon temporel d'une année ainsi que sur un horizon temporel à vie [13]. Tous les coûts étaient en \$ CA de 2012. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 5**.

Dans ces trois études économiques canadiennes le coût par jour du ticagrélor était 2,96 \$ CA [13, 77, 84].

**Tableau 4** : Résumé des études économiques coût-utilité comparant le ticagrélor au clopidogrel

Étude, l'année de publication et le pays où l'étude a été réalisée	Résumé du modèle	Résultats de l'analyse principale
Grima et collègues/ AstraZeneca [77]  2014  Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modèle composé de deux parties : (1) un arbre décisionnel initial de 12 mois, suivant un épisode de SCA avec quatre événements mutuellement exclusifs : l'IM récurrent non fatal, l'AVC non fatal, le décès de toutes causes (vasculaire et non vasculaire) et aucun autre événement clinique; (2) un modèle Markov avec horizon temporel à vie et des cycles d'une année, dans lequel les patients entraient à partir de l'arbre de décision à court terme, soit après avoir subi un IM récurrent non fatal, soit après avoir subi un AVC non fatal et soit après sans aucun autre événement; le modèle de Markov consistait de quatre états de santé mutuellement exclusifs: après un IM récurrent, après un AVC, décès de toutes causes et absence d'événement</li> <li>• Horizon temporel à vie : 40 ans</li> <li>• L'étude PLATO était la principale source de preuves utilisée pour développer le modèle.</li> <li>• Période de traitement : 12 mois</li> <li>• Coût par jour : ticagrélor (2,96 \$ CA) et clopidogrel générique (0,645 \$ CA)</li> <li>• \$ CA de 2011</li> </ul>	<p><u>Horizon temporel à vie (40 ans) :</u></p> <p>Ticagrélor : 7,016 QALYs/patient et 52 490 \$ CA/patient</p> <p>Clopidogrel : 6,932 QALYs/patient et 51 669 \$ CA/patient</p> <p><math>\Delta</math> QALY : 0,084 QALY/patient</p> <p><math>\Delta</math> Coût : 821 \$ CA/patient</p> <p>RCED : 9 745 \$ CA par QALY gagnée</p>

Étude, l'année de publication et le pays où l'étude a été réalisée	Résumé du modèle	Résultats de l'analyse principale
Abdel-Qadir et collègues [84], 2015 Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un modèle Markov avec un horizon temporel à vie et des cycles d'un mois. Les événements cliniques pouvant survenir au cours de chaque cycle d'un mois étaient : un épisode d'insuffisance cardiaque congestive, une récurrence de SCA, un saignement majeur et un épisode d'un effet adverse mineur (un saignement mineur, une bradycardie et une dyspnée dues au ticagrélor)</li> <li>• L'étude PLATO était une des principales sources de preuves utilisée pour développer le modèle.</li> <li>• Période de traitement : 12 mois</li> <li>• Coût par jour : ticagrélor (2,96 \$ CA) et clopidogrel générique (0,660 \$ CA)</li> <li>• \$ CA de 2012</li> </ul>	<p><u>Horizon temporel à vie :</u></p> <p>Ticagrélor : 7,50 QALYs/patient et 40 649 \$ CA/patient</p> <p>Clopidogrel : 7,41 QALYs/patient et 39 601 \$ CA/patient</p> <p><math>\Delta</math> QALY : 0,07 QALY/patient</p> <p><math>\Delta</math> Coût : 227 \$ CA/patient</p> <p>RCED : 12 205 \$ CA par QALY gagnée</p>

**Tableau 5** : Résultats de l'étude de coût-efficacité et de coût-utilité - rapport de l'INESSS (2012)

Ticagrélor versus Clopidogrel	Fabricant	INESSS
Horizon temporel d'un an [13]		
Coût différentiel	-500 \$ CA	-903 \$ CA
Année de vie différentielle	0,01	0,006
QALY différentielle	0,01	0,005
Ratio coût-efficacité différentiel	Dominant	Dominant
Ratio coût-utilité différentiel	Dominant	Dominant
Horizon temporel à vie [13]		
Horizon temporel	30 ans	40 ans
Coût différentiel	-400 \$ CA	-402 \$ CA
Année de vie différentielle	0,08	0,122
QALY différentielle	0,067	0,105
Ratio coût-efficacité différentiel	Dominant	Dominant
Ratio coût-utilité différentiel	Dominant	Dominant



## 2.7 Conclusion sur l'état des connaissances

La revue de la littérature présentée dans la **Section 2.5** « L'impact économique du ticagrélor » a permis de constater le manque de connaissances solides concernant l'impact économique de l'utilisation du ticagrélor-DAPT dans des conditions réelles, c.-à-d. en conditions de persistance imparfaite, pour la prévention des événements cliniques après un IM au Québec. Toutes les analyses ont présumé un taux de persistance avec le ticagrélor similaire à l'étude PLATO. L'impact des taux de persistance réels tel qu'observé au Québec sur l'efficacité du ticagrélor est alors inconnu.

### 3. OBJECTIF GÉNÉRAL ET QUESTION DE RECHERCHE

L'objectif général de ce projet de recherche était de développer un modèle décisionnel pour évaluer le rapport coût-utilité du ticagrélor-DAPT utilisé dans des conditions de persistance imparfaite après un IM au Québec. Ce modèle devrait ainsi *i)* clarifier si le ticagrélor-DAPT pris comme tel par les patients québécois est toujours aussi valable comme option de traitement pour prévenir les événements cliniques après un IM et *ii)* déterminer si une intervention utilisée pour augmenter le taux de persistance au ticagrélor auprès des médecins et des patients québécois serait nécessaire et, si oui, rentable.

La question de recherche de ce mémoire était de déterminer si le ticagrélor-DAPT utilisé dans des conditions de persistance imparfaite, c.-à-d. persistance de 3 mois, 6 mois ou 9 mois, représente quand même une option de traitement coût-efficace par rapport au clopidogrel-DAPT, assumant une observance et une persistance parfaite au traitement par le clopidogrel-DAPT, (maintenant disponible au coût générique) dans une population de patients québécois atteints d'un IM et dans une perspective du système de santé québécois.

## 4. MÉTHODOLOGIE

La présente section vise à décrire la méthodologie d'évaluation économique du ticagrélor-DAPT utilisé dans des conditions de persistance imparfaite au Québec.

### 4.1 Type d'évaluation économique

L'analyse de type coût-utilité a été retenue pour ce projet [59, 60]. Il est important de mentionner que les interventions comparées (ticagrélor-DAPT *versus* clopidogrel-DAPT) différaient en termes de survie et de qualité de vie [12].

### 4.2 Population cible

La population cible de l'analyse économique était les Québécois atteints d'un IM nécessitant un traitement antiplaquettaire. Tel que présenté dans le **Tableau 3** de la **Section 2.3** « Efficacité et innocuité du ticagrélor » du présent document, pour l'analyse principale, le profil du patient de l'essai contrôlé randomisé PLATO a été adopté : un âge moyen de 62 ans avec antécédents d'événements ischémiques (IM ou AVC), antécédents d'ICP, d'hypertension, de diabète et/ou d'insuffisance cardiaque. Les patients ont été hospitalisés pour un STEMI ou un NSTEMI et la plupart ont subi une ICP et/ou un pontage coronarien au moment de l'hospitalisation initiale et/ou au cours de l'étude [12, 55]. Nous avons supposé que les caractéristiques présentées ci-dessus étaient représentatives de la population québécoise souffrant d'IM.

### 4.3 Intervention d'intérêt

L'intervention étudiée est le ticagrélor-DAPT. Plus précisément, il y a trois stratégies de traitement qui ont été jugées plus représentatives de la réalité de persistance québécoise. La première stratégie étudiée est celle de la persistance avec le ticagrélor-DAPT pendant trois mois, définie comme étant « ticagrélor-DAPT 3 mois » et dans laquelle tous les patients prenaient le médicament d'intérêt pendant trois mois, puis continuaient avec de l'AAS pendant neuf mois. Dans la deuxième stratégie de traitement, appelée « ticagrélor-DAPT 6 mois », les patients utilisaient le ticagrélor-DAPT pendant une période de six mois et poursuivaient avec de l'AAS jusqu'à la fin d'année. Dans la troisième stratégie de traitement définie « ticagrélor-DAPT 9 mois », les patients prenaient du ticagrélor-DAPT pendant neuf mois et continuaient avec de l'AAS jusqu'à 12 mois. Une quatrième stratégie a été ajoutée au modèle, appelée « ticagrélor-DAPT 12 mois », en tant que contrôle interne du modèle; dans cette stratégie de traitement, nous avons supposé que tous les patients prenaient le médicament pendant une année tel que visé dans l'étude PLATO [12]. Nous avons présumé que l'observance au traitement durant ces périodes est parfaite, c.-à-d. que tous les patients respectaient les recommandations des médecins en ce qui concerne le dosage et la fréquence du traitement antiplaquettaire (ticagrélor-DAPT et AAS). Précisément, le ticagrélor a été administré à une dose de charge de 180 mg suivie d'une dose de 90 mg deux fois par jour [10, 12]. L'AAS pris avec ou sans ticagrélor a été administré à des doses de 81 mg par jour [10, 12]. Ces stratégies de traitement représentant différentes durées de persistance avec le ticagrélor-DAPT sont discutées davantage dans la **Section 4.8.1** « Structure et conceptualisation du modèle » du présent document.

## 4.4 Comparateur

Le comparateur (traitement de référence) choisi pour cette étude est le clopidogrel-DAPT, défini « clopidogrel-DAPT 12 mois ». Selon l'opinion des experts cliniciens affiliés au Centre de recherche du CHUM, le clopidogrel-DAPT était le traitement le plus utilisé pour l'IM dans la pratique clinique au Québec et constituait l'option que le ticagrélor-DAPT pourrait éventuellement la remplacer. Dans la présente analyse, nous avons présumé que l'observance et la persistance au clopidogrel-DAPT étaient parfaites. Cette présomption est un peu optimiste comparée à la réalité au Québec, mais nous permet d'évaluer le ticagrélor-DAPT de façon plus conservatrice. Le clopidogrel a été administré à une dose de charge de 300 mg suivie de 75 mg par jour et pendant 12 mois [10, 12]. L'AAS pris avec ou sans clopidogrel a été administré à des doses de 81mg par jour et pendant une année [10, 12].

## 4.5 Perspective

Bien que les lignes directrices de l'INESSS recommandent la perspective sociétale [59], celle-ci n'a pu être retenue en raison de l'absence des données quant aux coûts indirects associés à la perte de productivité. L'analyse coût-utilité a donc été effectuée selon une perspective du système public des soins de santé au Québec. Selon ce point de vue, nous avons pris en considération les coûts directs couverts par le payeur public et les effets directs sur la santé importants pour les patients. Les informations sur les coûts et sur les effets pour la santé ont été détaillées dans la **Section 4.8.2** « Intégration des données dans le modèle » de ce document.

## 4.6 Horizon temporel

Selon les lignes directrices de l'ACMTS, pour l'analyse principale, un horizon temporel sur une vie entière est privilégié pour modéliser une maladie chronique [60]. Exceptionnellement, dans ce mémoire de maîtrise, l'exercice de modélisation a été fait sur une période d'un an seulement, tout en étant au courant de la littérature existante démontrant qu'un horizon temporel d'un an ne peut pas capturer de façon adéquate les bénéfices de santé et les différences de coûts comparativement à un horizon temporel à vie [58, 60, 69, 70]. Un exercice de modélisation pour la durée de la vie entière a également été envisagé, mais cela fera l'objet d'une étude future.

L'objectif de ce projet de maîtrise était alors d'analyser l'impact économique et clinique de différentes durées de persistance au ticagrélor-DAPT sur une courte période, soit la durée du suivi des patients de l'étude PLATO.

## 4.7 Actualisation

Puisque nous regardons pour le moment seulement les résultats sur un an, l'actualisation ne s'applique pas à ce projet de recherche, mais s'appliquera au futur projet de modélisation avec un horizon temporel plus long [60].

## 4.8 Modèle

### 4.8.1 Structure et conceptualisation du modèle

Puisque nous avons décidé d'analyser les conséquences à court terme de l'intervention d'intérêt, la technique de modélisation choisie pour ce projet a été l'arbre de décision. Plus précisément, un arbre décisionnel comparant quatre stratégies de traitement avec le ticagrélor-DAPT *versus* le clopidogrel-DAPT sur une période de 12 mois suivant un épisode d'IM initial a été construit dans TreeAge Pro 2018.

La **Figure 3** fournit une représentation schématique des stratégies de traitement et des conséquences sur la santé dans l'arbre de décision. Une cohorte hypothétique de patients atteints d'un IM et hospitalisés rentre dans le nœud de décision, représenté par une case carrée. Le nœud de décision reflète les principales alternatives de traitement évaluées : quatre durées de persistance au ticagrélor-DAPT (c.-à-d. « ticagrélor-DAPT 3 mois », « ticagrélor-DAPT 6 mois », « ticagrélor-DAPT 9 mois », « ticagrélor-DAPT 12 mois ») *versus* le traitement avec « le clopidogrel-DAPT 12 mois ». Chaque stratégie a été décrite dans les **Sections 4.3** « Intervention d'intérêt » et **4.4** « Comparateur ». Les patients peuvent subir quatre types d'événements mutuellement exclusifs dans l'année suivant l'épisode d'IM initial : l'IM récurrent, le SM, le décès cardiovasculaire et l'absence d'un autre événement clinique (c.-à-d. autre que l'IM initial). Ces événements ont été modélisés à l'aide de nœuds aléatoires/de chance représentés dans l'arbre de décision avec l'utilisation d'un cercle. Les résultats finaux de ces événements qui sont également désignés comme le gain de la voie

peuvent être mesurés en termes de coût ou d'efficacité (année de vie, QALYs, etc.) et représentés dans l'arbre de décision avec l'utilisation d'un triangle illustré dans la **Figure 4** « Structure détaillée du modèle ».

La conceptualisation du modèle a été basée sur l'évolution clinique de l'IM initial et les événements cliniques significatifs associés, les événements indésirables liés au ticagrélor-DAPT et au clopidogrel-DAPT, et également sur les informations disponibles des études PLATO et CURE [12, 49, 55].

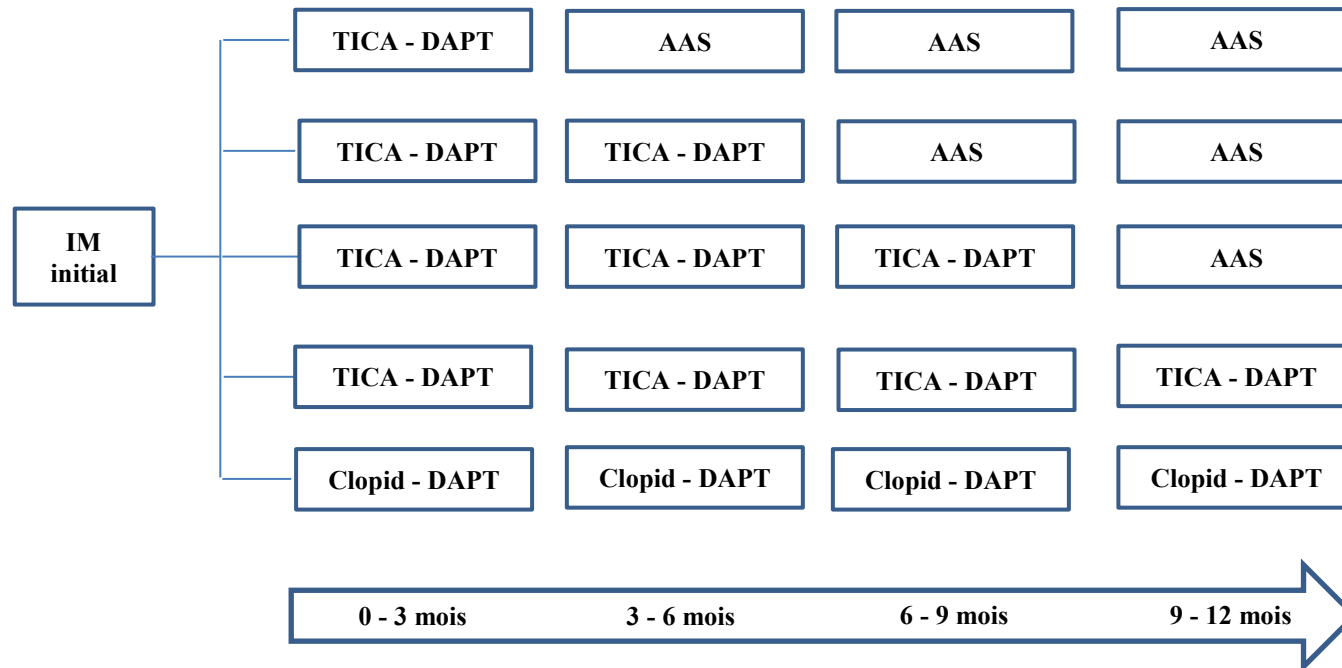
Les principaux événements cardiovasculaires pour lesquels les patients atteints d'un IM sont à risque sont : l'IM récurrent, l'AVC, le décès de toute cause (vasculaire et non vasculaire) et l'insuffisance cardiaque. Étant donné les résultats cliniques primaires et secondaires importants des études PLATO (**Tableau 1** de la **Section 2.3** « Efficacité et innocuité du ticagrélor ») et CURE (**Tableau 6**) publiés ainsi que de la disponibilité des courbes de survies de Kaplan-Meier (KM) [55] nous avons mis dans le modèle l'IM non fatal et le décès d'origine vasculaire. L'insuffisance cardiaque n'a pas été étudiée dans l'étude PLATO et la différence des taux d'AVC non fatals entre le ticagrélor-DAPT et le clopidogrel-DAPT n'était pas statistiquement significative. En outre, la disponibilité des courbes de survies de KM était importante pour le calcul des probabilités d'événements inclus dans le modèle, ce qui n'était pas le cas pour l'insuffisance cardiaque ou l'AVC non fatal.



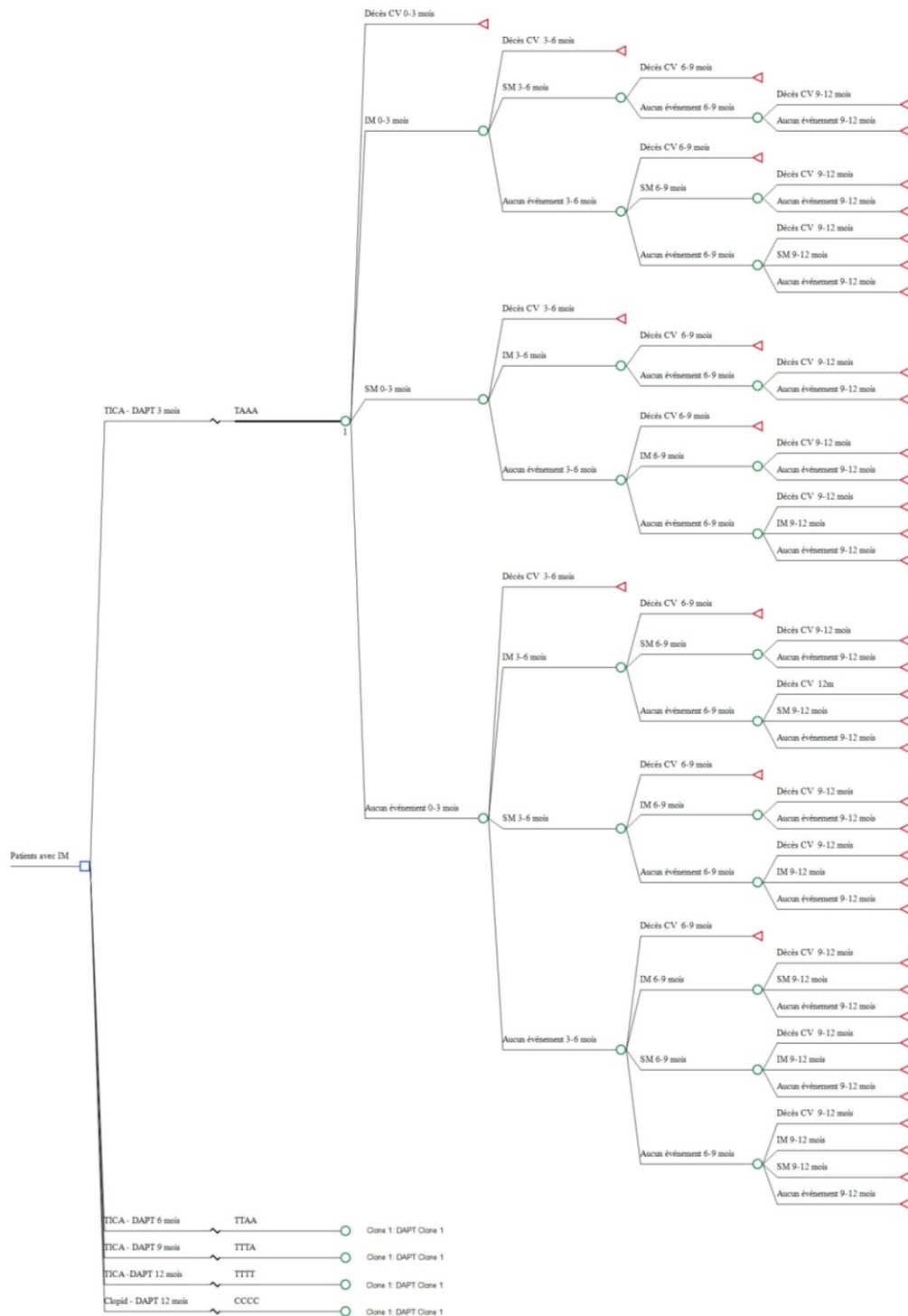
Les saignements constituent un problème d'innocuité important pour tous les médicaments antiplaquettaires. Un épisode de SM est un problème sérieux sur le plan clinique et économique qui implique une hospitalisation et a un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Le SM est associé directement ou indirectement à un risque accru de mortalité. Même si les résultats de l'essai clinique PLATO ont démontré une différence des taux des SM non statistiquement significative entre le ticagrélor-DAPT et le clopidogrel-DAPT dans l'ensemble, nous avons inclus dans le modèle ce paramètre (**Tableau 2** de la **Section 2.3** « Efficacité et innocuité du ticagrélor ») en raison de certains signaux précédemment mentionnés de sous-type de saignement augmenté avec le ticagrélor-DAPT (saignement fatal et saignement majeur non relié à une chirurgie de pontage).

En outre, la dyspnée était une réaction adverse observée dans l'étude PLATO en défaveur du ticagrélor-DAPT (**Tableau 2** de la **Section 2.3**). Toutefois, il semblait que la gravité était plutôt légère ou modérée et qu'elle n'était pas associée à une insuffisance cardiaque ni à une maladie pulmonaire. De plus, l'impact de la dyspnée sur la qualité de vie des patients était mineur et transitoire. Par conséquent, cet événement n'a pas été inclus dans le modèle.

**Figure 3** : Représentation schématique de l'arbre décisionnel



DAPT, Double thérapie antiplaquettaire; TICA, ticagrélor; Clopid, clopidogrel; AAS, acide acétylsalicylique;  
IM, infarctus du myocarde; SM, saignement majeur



TICA, ticagrélor; Clopid, clopidogrel; DAPT, double thérapie antiplaquettaire; T, ticagrélor; A, acide acétylsalicylique; C, clopidogrel; IM, infarctus du myocarde; SM, saignement majeur; CV, cardiovasculaire.

**Tableau 6** : Résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude CURE

Paramètre d'évaluation	Risque absolu d'événements		RR (IC à 95 %)	Valeur p (HR/OR)	Réduction / augmentation absolue du risque*
	Groupe Clopidogrel (N = 6 259)	Groupe Placebo (AAS) (N = 6 303)			
Résultats d'efficacité [49]					
Composite : décès cardiovasculaire, IM non fatal, AVC non fatal	9,3 %	11,4 %	0,80 (0,72 à 0,90)	< 0,001	2,1 (↘)
IM non fatal	5,2 %	6,7 %	0,77 (0,67 à 0,89)	non disponible	1,5 (↘)
AVC non fatal	1,2 %	1,4 %	0,86 (0,63 à 1,18)	non disponible	0,2 (↘)
Décès cardiovasculaire	5,1 %	5,5 %	0,93 (0,79 à 1,08)	non disponible	0,4 (↘)
Résultats d'innocuité [49]					
Saignement majeur	3,7 %	2,7 %	1,38 (1,13 à 1,67)	0,001	1,0 (↗)

IM, infarctus du myocarde; AVC, accident vasculaire cérébral; N, nombre de patients; RR, risk ratio; IC, intervalle de confiance;  
AAS, acide acétylsalicylique; ↘, réduction; ↗, augmentation

\*Risque absolu d'événements dans le groupe Placebo (AAS) - Risque absolu d'événements dans le groupe Clopidogrel

En conclusion, dans cet arbre décisionnel d'un an, nous avons supposé que les patients devraient avoir un IM récurrent non fatal, décéder de causes vasculaires, avoir un SM non fatal ou de bien rester sans événement. L'horizon temporel d'un an a été divisé en quatre périodes de trois mois. Nous avons considéré qu'un patient aurait pu subir seulement un IM récurrent non fatal ou un SM non fatal pendant un cycle de trois mois et ne pouvait que subir chaque complication qu'une seule fois dans l'année. Toutefois, un patient pourrait vivre de multiples événements de différents types dans l'année. Les événements après l'IM initial dans la première année sont considérés mutuellement exclusifs et leurs probabilités sont calculées pour chaque cycle de 3 mois suivant l'IM initial (permettant l'entrée dans la cohorte). La catégorie « IM récurrent non fatal » regroupe alors les patients qui avaient un seul IM récurrent non-fatal dans l'année suivant leur épisode d'IM initial, mais aucun autre événement. La catégorie « SM non fatal » ressemble les patients qui n'avaient qu'un seul SM non fatal dans l'année suivant l'IM initial. La catégorie « décès cardiovasculaire » regroupe les patients décédés de causes vasculaires au cours de l'année suivant leur événement d'IM initial et comprend également les patients qui auraient pu avoir un IM récurrent, un SM ou une combinaison avant leur décès, mais ces événements étaient estimés moins importants dans le contexte d'un décès cardiovasculaire et ne sont pas comptabilisés pour ces patients si l'occurrence était dans la même période de 3 mois. La catégorie « aucun autre événement » ne ressemble que les patients qui n'ont pas eu d'autre événement dans chaque cycle de trois mois qui a suivi leur IM initial. La **Figure 4** fournit une représentation détaillée de l'arbre de décision.

## 4.8.2 Intégration des données dans le modèle

### 4.8.2.1 Probabilités

Conformément à la structure du modèle présentée à la **Section 4.8.1** « Structure et conceptualisation du modèle », quatre types de probabilité de transition ont dû être obtenus pour alimenter les nœuds de chance de l'arbre décisionnel : la probabilité d'un IM récurrent non fatal, la probabilité d'un SM non fatal, la probabilité du décès cardiovasculaire et la probabilité d'aucun autre événement supplémentaire. La probabilité qu'un patient de la cohorte hypothétique ne subisse pas d'événement futur a été calculée comme 1 moins les probabilités combinées des trois autres événements. Ces probabilités ont été calculées pour chaque cycle de 3 mois suivant l'IM initial.

Dans la **Section 4.3** « Intervention d'intérêt » il est expliqué qu'une fois le traitement avec le ticagrélor-DAPT est arrêté le patient continuera le traitement antiplaquettaire avec l'AAS jusqu'à la fin d'un an. Pour alimenter le modèle nous avons alors besoin des probabilités d'événements pour le ticagrélor-DAPT, le clopidogrel-DAPT et l'AAS. Les probabilités de ces événements étaient basées sur les données des essais cliniques clés PLATO et CURE.

Pour calculer ces probabilités, deux étapes principales ont été nécessaires. En premier lieu, nous avons extrait les probabilités d'événements pour le ticagrélor-DAPT et pour le clopidogrel-DAPT en utilisant les courbes de survie de KM de l'étude PLATO [12, 55]. En

second lieu, nous avons calculé les probabilités d'événements pour le traitement avec l'AAS en utilisant le risque relatif du clopidogrel-DAPT *versus* l'AAS de l'étude CURE [49]. Ainsi nous avons pu estimer le taux d'événement chez la population PLATO si les participants avaient été traités avec seulement l'AAS.

Le processus global d'extraction des probabilités à partir des courbes de survie de KM peut être résumé en trois étapes. Tout d'abord, nous avons transformé les graphiques à basse résolution représentant les courbes de KM de l'étude PLATO en graphiques à haute résolution avec un logiciel d'image spécialisé (GIMP), modifiant chaque image manuellement au niveau du pixel pour permettre une estimation précise des courbes de survie pour chaque événement. Ensuite, les graphiques à haute résolution ont été convertis en données numériques à l'aide d'un logiciel de numérisation (Digitizelt). Finalement, les données numérisées ont été nettoyées. Plus précisément, les données brutes chargées dans le fichier de type CSV pour chaque graphique ont été reconstruites dans des fichiers de type Excel. Les données brutes ont ensuite été ainsi inspectées et corrigées manuellement en fonction de la compréhension des données pour assurer le respect du principe des probabilités décroissantes.

Les probabilités d'un IM récurrent non fatal, d'un SM non fatal et du décès cardiovasculaire pour les cycles « 0-3 mois », « 3-6 mois », « 6-9 mois » et « 9-12 mois » pour le ticagrélor-DAPT et pour le clopidogrel-DAPT ont été alors identifiées depuis les courbes de survie dérivées selon la méthodologie décrite ci-haut. (**Tableau 7**).

Par la suite, les probabilités du clopidogrel-DAPT de l'étude PLATO ont été converties en taux d'événement en utilisant la formule [64] :

$$r = \frac{1}{t} \ln(1 - p)$$

Après, nous avons calculé les taux des événements pour l'AAS en utilisant le risque relatif du clopidogrel-DAPT *versus* l'AAS de l'étude CURE pour chaque type d'événement et pour chaque cycle de trois mois. Ces taux ont été transformés en probabilités à l'aide de la formule ci-dessous [64] :

$$p = 1 - e^{-rt}$$

Finalement, des variables ont été créées pour toutes les probabilités et ont été introduites dans l'arbre décisionnel. Le **Tableau 7** présente les probabilités intégrées dans l'arbre décisionnel.



**Tableau 7** : Probabilités de référence du modèle

Probabilités	Cycle 0-3 mois	Cycle 3-6 mois	Cycle 6-9 mois	Cycle 9-12 mois	Références
Ticagrélor-DAPT					
Probabilité décès cardiovasculaire	0,02610	0,00574	0,00508	0,00311	Wallentin et al. [12] Astra Zeneca Ticagrelor FDA submission [55]
Probabilités IM	0,03608	0,01033	0,00614	0,00537	
Probabilités SM	0,08880	0,01445	0,00772	0,00477	
Clopidogrel-DAPT					
Probabilité décès cardiovasculaire	0,03178	0,00652	0,00646	0,00628	Wallentin et al.[12] Astra Zeneca Ticagrelor FDA submission [55]
Probabilités IM	0,04390	0,01207	0,00733	0,00579	
Probabilités SM	0,08599	0,01445	0,00631	0,00505	
AAS					
Probabilité décès cardiovasculaire	0,03413	0,00701	0,00694	0,00675	Yusuf et al. [49] Wallentin et al. [12]
Probabilités IM	0,05663	0,01565	0,00950	0,00752	
Probabilités SM	0,06308	0,01049	0,00531	0,00531	

IM, infarctus du myocarde; SM, saignement majeur

FDA, Food and Drug Administration

#### 4.8.2.2 Utilités

Dans cet arbre décisionnel, chaque type d'événement a été associé à une utilité/préférence spécifique. Une recherche de la littérature a été faite pour identifier les valeurs appropriées et également la technique de calcul utilisée pour obtenir ces utilités. En raison de la reproductibilité des données et de leurs disponibilités dans la littérature, l'instrument EQ-5D (c.-à-d. un système générique de classification des états de santé à attributs multiples) où la mesure de préférence fait appel à la méthode de valorisation de l'arbitrage temporel (TTO), a été préféré pour ce projet [60].

L'EQ-5D est composé de deux parties : *i*) une partie descriptive du bien-être général de la personne à 5 dimensions et *ii*) une partie « EuroQol-visual analog scale » (EQ-VAS) ou « échelle visuelle analogique » sous la forme d'une échelle verticale graduée de 0 à 100, sur laquelle le répondant est invité à situer « son état de santé aujourd'hui » [58, 65].

Les cinq dimensions ou domaines sont les suivants : *i*) mobilité, *ii*) soins personnels, *iii*) activités habituelles, *iv*) douleur ou inconfort, et *v*) anxiété ou dépression). À chacune des dimensions étaient à l'origine associée trois modalités de réponse : 1) absence de problèmes, 2) présence de problèmes et 3) problèmes importants (la version EQ-5D-3L). Le total des combinaisons des réponses aux questions de ces domaines génère 243 états de santé uniques auxquels les répondants peuvent être affectés [65]. Une nouvelle version à 5 niveaux de réponse, EQ-5D-5L, a été développée : 1) absence de problèmes, 2) problèmes légers, 3)

problèmes modérés, 4) problèmes sévères et 5) incapacité (ou douleurs extrêmes et anxiété extrême pour les deux dernières dimensions). L'EQ-5D-5L décrit 3 125 états de santé [85]. Un coefficient/poids d'utilité est attribué à chacun des états de santé. Enfin, une valeur d'utilité unique sur une échelle de 0 (correspondant au fait d'être mort) à 1 (représentant la santé parfaite) est utilisée pour chacun des états de bien-être général du patient.

Un épisode d'IM a un impact sur la qualité de vie du patient qui peut être à la fois à court terme et à long terme. L'hospitalisation et les procédures (c.-à-d. l'angiographie coronarienne, l'ICP ou le pontage coronarien) ont des conséquences immédiates sur la qualité de vie. Toutefois, la qualité de vie baisse pour une période courte et s'améliore au cours de l'année qui suit l'épisode d'IM [86]. À long terme, l'impact concerne des changements de mode de vie du patient, incluant la prise chronique de médicaments. En conclusion, il a été constaté que la qualité de vie moyenne diminuait immédiatement après l'IM puis augmentait progressivement, bien qu'elle ne soit pas revenue à la base au bout de 12 mois [87].

Dans le présent modèle, tous les patients qui en font partie ont subi un épisode d'IM initial. Après cet événement, ils se retrouvent dans un état de santé de base suivant l'IM initial pour lequel la valeur d'utilité a été fixée à 0,778 [87] (c.-à-d. 77,8 % d'une qualité de vie parfaite). Nous avons présumé que cette valeur restait constante pour tous les patients de notre cohorte hypothétique qui n'ont pas eu d'autre événement futur pendant la période entière de suivi de 12 mois. Pour le reste des patients, l'utilité de l'état de santé de base suivant l'IM initial diminuait en fonction du type de nouvel événement (c.-à-d. l'IM récurrent et/ou le SM

et/ou le décès cardiovasculaire) qui aurait pu survenir après l'IM initial. Par exemple, un patient peut avoir subi un IM récurrent dans les trois premiers mois après l'IM initial et aucun autre événement dans la balance de l'année. Dans cette situation, pour chacun des quatre cycles de trois mois qui suivent l'IM récurrent, un décrement d'utilité a été soustrait de l'utilité de l'état de santé de base suivant l'IM initial. Au cours du premier, deuxième, troisième et quatrième quarts suivants un IM récurrent, l'utilité diminue (« décrement d'utilité » ou « disutilité ») de 0,057, de 0,043, de 0,037 et de 0,037 respectivement [87]. (**Tableau 8**).

Un épisode d'hémorragie majeure nécessite une hospitalisation et a des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients mais pour une courte durée [54]. Dans le présent projet, une valeur de disutilité de -0,01512 pour une période d'un mois a été attribuée à un événement de SM [88] (**Tableau 8**). L'utilité pour le décès cardiovasculaire a été supposée comme étant zéro.

Toutes les utilités, à l'exception de celle du SM, ont été dérivées d'une analyse secondaire des effets des événements cardiovasculaires sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) des diabétiques de type 2 dans l'essai clinique SAVOR-TIMI 53 [87].

SAVOR-TIMI 53 est un essai clinique multicentrique de phase IV à répartition aléatoire, à double insu et avec une grande taille d'échantillon qui a évalué les effets de saxagliptine par rapport au placebo sur les événements cardiovasculaires chez 16 492 patients atteints de diabète de type 2 ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de multiples

facteurs de risque de maladie vasculaire et suivis pendant une médiane de 2,1 ans [87]. L'âge moyen de la population de base était 65 ans, 38 % des patients détenaient un antécédent d'IM et 43 % des eux présentaient une revascularisation coronarienne précédente. De plus, 79 %, 82 %, 71 % et 13 % de la population de base avait été diagnostiquée avec la maladie athérosclérotique, hypertension, dyslipidémie et insuffisance cardiaque, respectivement. L'objectif primaire sur le plan d'efficacité et d'innocuité consistait en la survenue combinée des décès dus à des causes cardiovasculaires, des IM non fatals ou des AVC non fatals.

Une analyse secondaire a fait l'objet d'une collecte des données sur QVLS des patients inclus dans cette étude. La méthode de mesure de la QVLS utilisée était fondée sur la mesure des préférences à l'égard d'un état de santé particulier en utilisant la technique de l'arbitrage temporel (TTO). Pour tous les patients, l'EQ-5D-3L a été auto administré à l'aide d'une version papier du questionnaire et évalué à l'inclusion, à 12 mois et à 24 mois, puis à la fin de l'étude. Selon le protocole de l'étude, pour ceux ayant subi un IM non mortel ou un AVC ischémique non mortel, l'administration de l'EQ-5D-3L était planifiée lors d'une visite après ces événements. Toutefois, il semble qu'il y avait un délai pouvant aller jusqu'à six mois entre l'événement et l'administration de cet instrument. Les patients ont répondu aux questions reliées aux 5 dimensions et complété l'échelle visuelle analogique EQ-VAS pour calculer le score EQ-VAS [87].

Certains résultats de cette analyse secondaire ont été considérés comme étant appropriés à inclure dans la présente modélisation. En tenant compte des caractéristiques de

base de la présente cohorte hypothétique, la valeur d'utilité choisie pour l'état de santé de base suivant l'IM initial a été 0,778 qui correspond à l'utilité moyenne de base pour les patients inclus dans l'essai TIMI-SAVOR 53 et qui n'ont pas eu d'événements adverses majeurs cardiovasculaires (IM et/ou AVC) au cours de l'étude. De plus, les valeurs des décréments d'utilité au cours du premier, deuxième, troisième et quatrième quarts suivants un IM récurrent (c.-à-d. 0,057, 0,043, 0,037 et 0,037 respectivement) ont été considérées appropriées pour être utilisées dans la présente étude de modélisation.

Les valeurs des utilités des états de santé restent les mêmes indépendamment de la stratégie de traitement.

**Tableau 8** : Utilités des états de santé et des événements cliniques du modèle

Variable	Valeur de référence*	Valeur basse	Valeur élevée	Erreur type	Distribution	Référence
Utilités des états de santé						
État de santé de base suivant l'IM initial †	0,778	0,775	0,783	0,001	Beta	Briggs et al. [87]
Décréments d'utilités liés aux événements						
0-3 mois suivant l'IM récurrent †	0,057	0,026	0,088	0,008	Gamma	Briggs et al. [87]
3-6 mois suivant l'IM récurrent †	0,043	0,008	0,078	0,009	Gamma	Briggs et al. [87]
6-9 mois suivant l'IM récurrent †	0,037	0,010	0,064	0,007	Gamma	Briggs et al. [87]
9-12 mois suivant l'IM récurrent †	0,037	0,010	0,064	0,007	Gamma	Briggs et al. [87]
SM (pour un mois) †	0,015	0,007	0,023	0,002	Gamma	Sullivan et al. [88]
Décès cardiovasculaire	0	n/a	n/a	n/a	n/a	Hypothèse

IM, infarctus du myocarde; SM, saignement majeur

\*, Les valeurs de référence ont été utilisées dans l'analyse principale probabiliste

†, Les valeurs basse et élevée sont les bornes de l'intervalle de confiance à 95 %

n/a, Non applicable

#### 4.8.2.3 Coûts

Selon une perspective du système public des soins de santé au Québec, les coûts inclus dans le cadre de la présente analyse sont les coûts médicaux directs couverts par le payeur public associés à chaque stratégie de traitement. Ceux-ci comprenaient les coûts des traitements médicamenteux, les coûts reliés aux événements cliniques (c.-à-d. l'IM récurrent non fatal et le SM non fatal) ainsi que les coûts de suivi associés à l'état de santé de base après l'IM initial. Dans le cadre de la présente analyse, le coût du décès cardiovasculaire a été considéré 0 \$ CA. Tous les coûts sont exprimés en dollars canadiens (\$ CA) et ont été actualisés pour l'année 2018 en fonction de l'indice de prix à la consommation en santé et en soins personnels du Canada [60]. Les données sur les coûts ont été basées sur une recherche de la littérature et obtenues à partir des études de coûts, des évaluations des technologies de la santé et des sources publiques canadiennes.

#### **Coûts des médicaments**

Les doses de charge unique, les doses de maintien et les fréquences d'administration du ticagrélor, du clopidogrel et de l'AAS ont été basées sur l'étude PLATO [12] et les directives canadiennes d'utilisation des traitements antiplaquettaires [10], en consultation avec des cliniciens cardiologues du Centre de recherche du CHUM. Le traitement par le ticagrélor a été considéré comme initié à une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour. Pour le clopidogrel, la dose de charge unique considérée a été de 300 mg (quatre comprimés de 75 mg) puis continué à la dose de 75



mg une fois par jour. L'AAS a été considéré comme administré au départ à une dose unique de charge de 300 mg et poursuivi par la suite à une faible dose quotidienne de 81 mg.

Les coûts des médicaments présentés comprennent le coût des ingrédients pharmaceutiques, la marge bénéficiaire du distributeur et les frais de préparation. Les coûts des médicaments ont été tirés de la liste de médicaments de la RAMQ, publiée en avril 2018 [72]. La marge bénéficiaire du distributeur qui représente 6,5 % du prix des médicaments et les frais de préparation des médicaments de 8,4 \$ CA engagés quatre fois par année ont été tirés d'une publication de l'Association québécoise de distributeurs en pharmacie, diffusée en 2017 [89] et du manuel des pharmaciens de la RAMQ publiée en 2017 [90], respectivement.

Les coûts de charge initiale et de maintenance quotidienne des médicaments utilisés dans le modèle sont présentés dans le **Tableau 9**.

### **Coûts des états de santé et des événements cliniques**

Dans ce modèle, les patients qui ont survécu à un premier épisode d'IM se retrouvent dans un état de santé de base après IM initial pendant une période allant jusqu'au décès ou jusqu'à la fin d'un an, et ils ont besoin des soins hospitaliers et ambulatoires pour la prise en charge ultérieure de l'IM. En conséquence, des coûts de suivi des soins d'hospitalisation et des soins primaires reliés à cet état de santé ont été pris en compte.

Les deux types d'événements inclus dans ce modèle, l'IM récurrent et le SM, ont été considérés comme cliniquement et économiquement importants et, par conséquent, leurs coûts ont été considérés.

Le coût de l'épisode d'IM récurrent ainsi que les coûts de suivi des soins d'hospitalisation et des soins primaires après l'IM initiale pour une période d'un an ont été tirés de l'étude de Cohen et collègues, publiée en 2014 [91]. Dans le cadre de cette étude de coûts, intitulée « Direct healthcare costs of acute myocardial infarction in Canada's elderly across the continuum of care », les auteurs ont estimé les coûts des soins d'hospitalisation pour un épisode d'IM, ainsi que les coûts des soins d'hospitalisation et des soins primaires après l'IM, pour une période de suivi d'un an et de trois ans, respectivement. Par ailleurs, ils ont également estimé les coûts des soins de santé pour une période de suivi de trois ans avant l'épisode d'IM. Il s'agit d'une grande étude populationnelle d'utilisation des ressources qui a fourni des coûts hospitaliers et communautaires reliés à l'IM sur un continuum de soins de six ans pour des patients âgés en Ontario, Canada. 16 450 patients ont été inclus dans l'étude et l'âge moyen de la cohorte était de 79,7 ans au moment de l'IM initial. Cette publication a été la seule publication recensée dans la littérature puisque les données des coûts étaient les plus appropriées pour être intégrées dans notre modèle. L'utilisation des ressources pour la gestion et le suivi d'un IM en Ontario par rapport à celle au Québec devrait être similaire puisque les pratiques médicales y sont comparables. Par contre, il est plus probable que les honoraires des médecins en Ontario soient plus élevés que ceux des médecins au Québec. Ensuite, les coûts de l'IM et les coûts de suivi des soins d'hospitalisation et des soins primaires auraient pu inclure les coûts des médicaments antiplaquettaires. Les coûts présentés dans cette étude sont

des coûts canadiens. Ces coûts de 2008 ont été actualisés pour l'année 2018 en fonction de l'indice de prix à la consommation en santé et en soins personnels du Canada [92, 93].

Les coûts de suivi des soins d'hospitalisation et des soins primaires après un IM récurrent ont été considérés comme inclus dans les coûts de suivi pour l'IM initial. Les coûts pour l'IM récurrent et les coûts de suivi des soins d'hospitalisation et des soins primaires mensuels après l'IM initial sont présentés dans le **Tableau 10**.

Le coût du SM a été tiré d'un rapport de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé publié en 2010 [94] et est présenté dans le **Tableau 10**. Ce coût de 2009 a également été actualisé pour l'année 2018 en fonction de l'indice de prix à la consommation en santé et en soins personnels du Canada [92, 93].

**Tableau 9** : Coûts des médicaments du modèle

Coûts des médicaments	Valeur de référence* (\$ CA)§	Valeur basse (\$ CA)§	Valeur élevée (\$ CA)§	Distribution	Référence
Ticagrélor					
Coût de la dose de charge†	3,244 \$	0,811 \$	3,244	fixe	RAMQ [72]
Coût de la dose quotidienne†	3,244 \$	0,811 \$	3,244	fixe	RAMQ [72]
Clopidogrel					
Coût de la dose de charge	1,213 \$	n/a	n/a	fixe	RAMQ [72]
Coût de la dose quotidienne	0,372 \$	n/a	n/a	fixe	RAMQ [72]
AAS					
Coût de la dose de charge	0,331 \$	n/a	n/a	fixe	RAMQ [72]
Coût de la dose quotidienne	0,152 \$	n/a	n/a	fixe	RAMQ [72]

AAS, acide acétylsalicylique; RAMQ, Régie de l'Assurance médicament du Québec

\*, Les valeurs de référence ont été utilisées dans l'analyse principale probabiliste

§, Tous les coûts sont en dollars canadiens de 2018

†, La valeur basse correspond à 25% de la valeur de référence et a été utilisée dans l'analyse de sensibilité déterministe

n/a, Non applicable

**Tableau 10** : Coûts des états de santé et des événements cliniques du modèle

Variable	Valeur de référence* (\$ CA)§	Valeur basse (\$ CA)§	Valeur élevée (\$ CA)§	Erreur type (\$ CA)§	Distribution	Référence
Coûts des états de santé						
Coûts de suivi des soins d'hospitalisation†‡	361 \$	355 \$	493 \$	30 \$	Gamma	Cohen et al. [91]
Coûts de suivi des soins primaires†‡	110 \$	120 \$	140 \$	4 \$	Gamma	Cohen et al. [91]
Coûts des événements						
IM récurrent‡	19 334 \$	18 967 \$	19 701 \$	159 \$	Gamma	Cohen et al. [91]
SM‡	7 831 \$	5 877 \$	9 785 \$	852 \$	Gamma	Rapport de l'ACMTS [94]
Décès cardiovasculaire‡;i	0 \$	0 \$	15 033 \$	n/a	n/a	Hypothèse

IM, infarctus du myocarde; SM, saignement majeur; ACMTS, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

\*, Les valeurs de référence ont été utilisées dans l'analyse principale probabiliste

§, Tous les coûts sont en dollars canadiens de 2018

†, Coûts de suivi par mois; ‡, Les valeurs basse et élevée sont les bornes de l'intervalle de confiance de 95 %

i, La référence des valeurs basse et élevée est le Rapport de l'ACMTS [94]

n/a, Non applicable

### 4.8.3 Hypothèses du modèle

Nos hypothèses sont décrites ci-dessous :

1. La population des patients du bras ticagrélor de l'étude PLATO est représentative pour les patients québécois du modèle;
2. Un patient peut subir un seul IM récurrent par année et/ou un seul SM par année indépendamment de son histoire précédente;
3. Un patient peut subir un seul événement clinique (IM récurrent non fatal, SM non fatal ou décès cardiovasculaire) pendant un cycle de 3 mois;
4. Tous les événements cliniques (IM récurrent non fatal, SM non fatal ou décès cardiovasculaire) surviennent à la mi-temps de chaque période de trois mois;
5. Les coûts, l'utilité pour l'état de base après l'IM initial et les décréments d'utilité associés aux événements (IM récurrent et SM) sont les mêmes pour toutes les durées de persistance au ticagrélor-DAPT ainsi que pour le comparateur;
6. Les coûts de suivi des soins d'hospitalisation après un IM récurrent sont considérés comme inclus dans les coûts de suivi des soins d'hospitalisation après l'IM initial;
7. Les coûts de suivi des soins primaires après un IM récurrent sont considérés comme inclus dans les coûts de suivi des soins primaires après l'IM initial.

### 4.8.4 Validation du modèle

Selon le guide de l'ACTMC, tous les modèles doivent être validés pour déterminer leur exactitude [60].

La structure, les hypothèses et les paramètres du présent modèle ont été validés par des experts cliniciens du Centre de recherche CHUM (Dr Brian J. Potter, Dr Alexis Matteau et Dr Jacques Le Lorier) et représentent bien la progression de l'IM, les effets bénéfiques et d'innocuité des interventions étudiées (le ticagrélor, le clopidogrel et l'AAS) sur l'horizon temporel d'une année. Toutefois, l'AVC n'a pas été inclus dans le modèle. Ceci est raisonnable puisque les traitements évalués n'ont pas d'impact statistiquement significatif démontré sur ce type d'événement dans cette population.

Une vérification interne du modèle a été faite pour s'assurer de la qualité des calculs mathématiques et pour détecter d'éventuelles erreurs. Les équations mathématiques ont été vérifiées en utilisant la méthode avec des valeurs extrêmes pour certains paramètres du modèle et pour lesquelles les résultats de l'analyse étaient connus. Plus précisément, la valeur zéro a été attribuée à certaines variables de coûts et d'utilité et deux erreurs ont été identifiées et donc, les formules mathématiques concernées ont été corrigées.

Le calcul des probabilités a été validé par Dr Dominic Mitchell, expert en pharmacoéconomie. De plus, les probabilités calculées à partir des graphiques de publications ont été comparées à celles présentes dans l'étude PLATO pour s'assurer qu'elles ont été extraites avec une bonne précision. Le **Tableau 11** montre que les différences entre les incidences cumulatives des événements cliniques à 12 mois calculées et celles publiées ne sont pas importantes [55].

**Tableau 11** : Validation du calcul des probabilités

Incidence cumulative à 12 mois	Ticagrélor-DAPT			Clopidogrel-DAPT		
	Calcul	Étude PLATO [55]	Différence absolue	Calcul	Étude PLATO [55]	Différence absolue
Décès cardiovasculaire	4,00273	4,02000	0,01727	5,10279	5,13000	0,02721
IM	5,79221	5,81000	0,01779	6,90867	6,93000	0,02133
SM	11,57336	11,58000	0,00664	11,18053	11.2000	0,01947

IM, infarctus du myocarde; SM, saignement majeur

PLATO, Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial



## 4.9 Analyses

### 4.9.1 Analyse principale

Dans le cadre de l'analyse de référence, une simulation de Monte-Carlo a été employée [60] pour estimer les coûts et les QALYs associés aux quatre durées de persistance avec le ticagrélor-DAPT (c.-à-d. « ticagrélor-DAPT 3 mois », « ticagrélor-DAPT 6 mois », « ticagrélor-DAPT 9 mois » et « ticagrélor-DAPT 12 mois ») et au comparateur « clopidogrel-DAPT 12 mois » sur un horizon temporel d'une année. Le coût différentiel par QALY gagnée (c.-à-d. le RCED), représentant le résultat économique principal, a été calculé pour chaque approche de persistance avec le ticagrélor-DAPT à l'aide des équations suivantes :

$$RCED_3 = \frac{\text{Coûts (ticagrélor-DAPT 3 mois)} - \text{Coûts (clopidogrel-DAPT 12 mois)}}{\text{QALYs (ticagrélor-DAPT 3 mois)} - \text{QALYs (clopidogrel-DAPT 12 mois)}}$$

$$RCED_6 = \frac{\text{Coûts (ticagrélor-DAPT 6 mois)} - \text{Coûts (clopidogrel-DAPT 12 mois)}}{\text{QALYs (ticagrélor-DAPT 6 mois)} - \text{QALYs (clopidogrel-DAPT 12 mois)}}$$

$$RCED_9 = \frac{\text{Coûts (ticagrélor-DAPT 9 mois)} - \text{Coûts (clopidogrel-DAPT 12 mois)}}{\text{QALYs (ticagrélor-DAPT 9 mois)} - \text{QALYs (clopidogrel-DAPT 12 mois)}}$$

$$RCED_{12} = \frac{\text{Coûts (ticagrélor-DAPT 12 mois)} - \text{Coûts (clopidogrel-DAPT 12 mois)}}{\text{QALYs (ticagrélor-DAPT 12 mois)} - \text{QALYs (clopidogrel-DAPT 12 mois)}}$$

Le type de distribution pour chaque paramètre d'entrée a été choisi en fonction de la nature du paramètre [71]. Premièrement, les probabilités d'événements ont été caractérisées

par la distribution Dirichlet, une généralisation multinomiale de la loi bêta, lorsqu'il y avait plus de deux possibilités pour les nœuds de chance. Par exemple, un patient atteint d'un IM récurrent dans les trois premiers mois peut décéder ou avoir un SM ou ne subir aucun autre événement dans les trois mois suivants. Cela veut dire qu'il y a trois catégories d'événements pour ce nœud de chance. Ensuite, les probabilités d'événements de type binomial ont été caractérisées par la distribution de type bêta (p. ex., pour tous les nœuds avec deux catégories : décès et aucun autre événement). Les paramètres des distributions Dirichlet et bêta pour les probabilités ont été dérivés de la littérature [12, 49] et selon la méthodologie décrite ci-haut dans la **Section 4.8.2.1 « Probabilités »**.

Deuxièmement, pour les utilités, deux types de distribution ont été employés : la distribution bêta pour l'utilité de l'état de santé de base après l'IM initial et la distribution gamma pour les décrets d'utilité reliés à l'IM récurrent et au SM. L'utilité du décès à l'origine cardiovasculaire a été assumée fixe et donc aucune distribution n'a été créée pour cet événement.

Troisièmement, les coûts des événements (IM récurrent et SM) ont été caractérisés par des distributions gamma. Les coûts des médicaments et du décès ont été assumés fixes. Le degré d'incertitude des utilités et des coûts, exprimé par la moyenne et l'erreur type ou l'intervalle de confiance provenant de la littérature sont présentés dans les **Tableaux 8-10**. Aucune donnée sur la corrélation entre les paramètres du modèle n'était disponible et aucune corrélation n'a été supposée.

Pour faire l'analyse probabiliste de Monte-Carlo, 10 000 simulations ou itérations du modèle ont été exécutées. Ce nombre a été considéré comme suffisamment grand pour que les coûts et les QALYs estimés restent stables.

Dans le cadre de ce projet, les résultats finaux de l'analyse de référence probabiliste ont été présentés sous la forme de meilleur estimé du RCED, de diagrammes de dispersion sur le plan coût-efficacité ainsi que de CARCE.

Une valeur du seuil décisionnel de 50 000 \$ CA pour une QALY supplémentaire, recommandée par les agences de remboursement ACMTS et INESSS, a été utilisée dans le présent projet [95].

Pour la présente analyse, pour quantifier l'incertitude autour de l'estimé de RCED, une plage de six valeurs du seuil décisionnel a été considérée : 50 000 \$ CA/QALY, 60 000 \$ CA/QALY, 70 000 \$ CA/QALY, 80 000 \$ CA/QALY, 90 000 \$ CA/QALY et 100 000 \$ CA/QALY.

#### 4.9.2 Analyses de sensibilité et de scénario

Des analyses de sensibilité unidirectionnelles sur les paramètres d'utilité et de coût ont été effectuées afin de valider la robustesse des résultats de l'analyse principale. La plage de

valeurs utilisée de ces analyses de sensibilité était basée sur des intervalles de confiance à 95 % déterminés par les distributions utilisées pour l'analyse probabiliste. Les résultats de ces analyses ont été présentés sous la forme de diagramme de Tornado pour chaque durée de persistance avec le ticagrélor-DAPT.

Le coût du ticagrélor a fait l'objet d'une analyse de scénario. Une valeur correspondant à 25 % du coût de référence du ticagrélor a été testée dans cette analyse (0,811 \$ CA par jour), en supposant un coût générique possible pour le ticagrélor [96].

## 5. RÉSULTATS

### 5.1 Résultats de l'analyse principale

L'analyse principale compare chacune des quatre stratégies de traitement avec le ticagrélor-DAPT, soit 3, 6, 9, ou 12 mois, avec la stratégie de traitement de référence identifiée, soit 12 mois de clopidogrel-DAPT.

Tel qu'illustré dans le **Tableau 12**, les résultats de l'analyse principale sont présentés en termes de différence de coûts et de QALYs ainsi que de meilleurs estimés de RCEDs entre chacune des approches ticagrélor-DAPT et le comparateur clopidogrel-DAPT.

Sur un horizon temporel d'une année, toutes les stratégies de traitement par le ticagrélor-DAPT (c.-à-d. persistance de 3 mois : 8 900 \$ CA, persistance de 6 mois : 9 122 \$ CA, persistance de 9 mois : 9 365 \$ CA et persistance de 12 mois : 9 619 \$ CA) se sont avérées plus coûteuses par rapport au traitement avec le clopidogrel-DAPT pendant 12 mois (8 743 \$ CA). Par contre, chacune des quatre durées de persistance au ticagrélor-DAPT a eu un impact positif sur l'utilité du patient au cours de la première année suivant l'IM initial, en fournissant davantage de QALY (c.-à-d. persistance de 3 mois : 0,7507, persistance de 6 mois : 0,7514, persistance de 9 mois : 0,7519 et persistance de 12 mois : 0,7523) comparé au « clopidogrel-DAPT 12 mois » (0,7471). Du point de vue du système public des soins de santé au Québec, alors, toutes ces durées de persistance avec le ticagrélor-DAPT sont estimées d'être plus coûteuses, mais aussi plus efficaces que le traitement de référence.

Les coûts différentiels par QALY gagnée pour chacune des quatre stratégies de traitement par le ticagrélor-DAPT *versus* le traitement par le clopidogrel-DAPT 12 mois sont : 43 398 \$ CA pour « ticagrélor-DAPT 3 mois », 88 008 \$ CA pour « ticagrélor-DAPT 6 mois », 128 058 \$ CA pour « ticagrélor-DAPT 9 mois » et 168 496 \$ CA pour « ticagrélor-DAPT 12 mois ». Selon la valeur du seuil décisionnel établie dans la section de méthodes, nous pouvons conclure que le ticagrélor-DAPT pendant 3 mois serait rentable de la perspective des décideurs au Québec après seulement 12 mois de suivi.

**Tableau 12** : Résultats de l'analyse principale probabiliste

Stratégie de traitement	Coût, (\$ CA)*	Coût différentiel, (\$ CA)*§	Efficacité, QALY	Efficacité différentielle, QALY§	RCED Coût différentiel* par QALY gagnée (\$ CA/QALY)§
Clopidogrel-DAPT 12 mois	8 743 \$		0,7471		
Ticagrélor-DAPT 3 mois	8 900 \$	157 \$	0,7507	0,0036	43 398 \$
Ticagrélor-DAPT 6 mois	9 122 \$	379 \$	0,7514	0,0043	88 008 \$
Ticagrélor-DAPT 9 mois	9 365 \$	622 \$	0,7519	0,0049	128 058 \$
Ticagrélor-DAPT 12 mois	9 619 \$	876 \$	0,7523	0,0052	168 496 \$

QALY, Quality-adjusted life-year ou année de vie ajustée en fonction de la qualité de vie;

RCED, rapport coût-efficacité différentiel

\*, Tous les coûts sont en dollars canadiens de 2018

§, Par rapport à la référence commune clopidogrel-DAPT

Tel qu'illustré dans les **Figures 5-8**, l'incertitude des résultats de l'analyse probabiliste de Monte-Carlo est présentée dans des diagrammes de dispersion sur le plan coût-efficacité. 10 000 paires de coûts incrémentaux et d'effets (c.-à-d. QALYs) incrémentaux sont représentées dans chacun des quatre diagrammes de dispersion. Pour analyser si les durées de persistance au ticagrélor-DAPT sont coût-efficace ou non par rapport au traitement par le clopidogrel-DAPT, un seuil décisionnel de 50 000 \$ CA a été pris en compte. Comme illustré dans la **Figure 5**, 2,04 % des points sont dans le quadrant sud-est. Cela représente la situation dans laquelle la durée de persistance « ticagrélor-DAPT 3 mois » est plus efficace et moins coûteuse que le traitement par le « clopidogrel-DAPT 12 mois ». Par conséquent, dans 2,04 % des cas, l'intervention d'intérêt « ticagrélor-DAPT 3 mois » domine le comparateur et elle est toujours considérée comme rentable quel que soit le seuil décisionnel maximum acceptable. On constate aussi que 1,81 % des points RCED se trouvent dans le quadrant nord-ouest qui représente la position dans laquelle la durée de persistance « ticagrélor-DAPT 3 mois » est à la fois plus coûteuse et moins efficace que le comparateur. Cela veut dire que cette approche d'intérêt est dominée par le comparateur et n'est jamais considérée comme rentable, quelle que soit la valeur du seuil décisionnel. On observe que 96,04 % des points RCED se situent dans le quadrant nord-est, dans lequel l'approche « ticagrélor-DAPT 3 mois » est plus efficace et plus coûteuse que « le clopidogrel-DAPT 12 mois », et 0,11 % des points RCED sont dans le quadrant sud-ouest, où l'intervention d'intérêt est moins efficace et moins coûteuse que le comparateur.

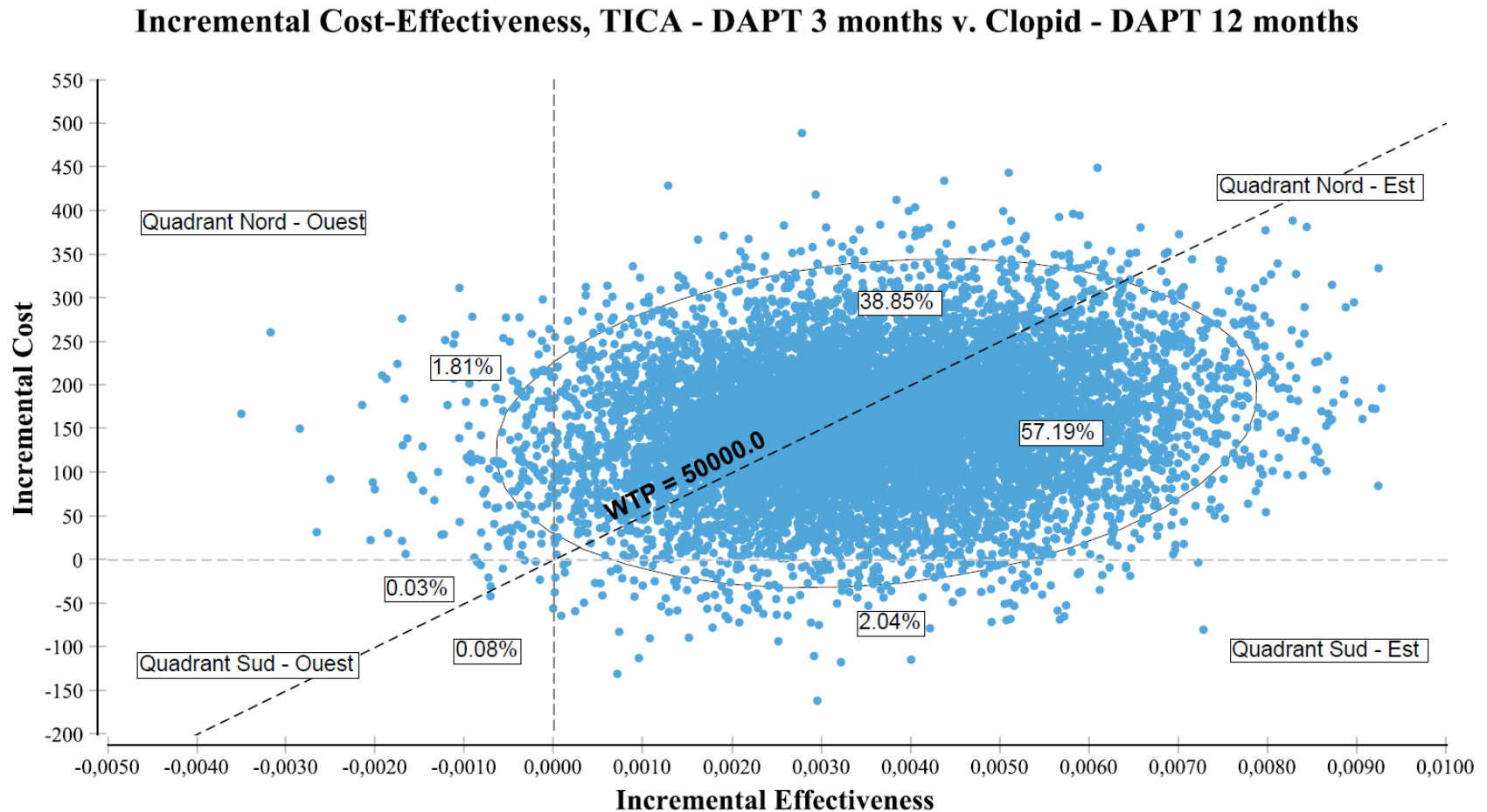


Pour identifier l'approche coût-efficace, le décideur doit prendre en considération le seuil décisionnel. L'intervention d'intérêt peut être rentable par rapport au comparateur si les points RCED tombent en dessous du seuil décisionnel. Plus spécifiquement, dans notre cas, 57,19 % des points RCED situés au quadrant nord-est et 0,08 % des points RCED placés au quadrant sud-ouest tombent en dessous du seuil décisionnel de 50 000 \$ CA.

En conclusion, la durée de persistance « ticagrélor-DAPT 3 mois » s'avère plus rentable que le traitement par « le clopidogrel-DAPT 12 mois » dans 59,31 % des cas (2,06 % quelle que soit la valeur du seuil de décision et 57,27 % en fonction du seuil de décision de 50 000 \$ CA par QALY gagnée).

Tel que présenté dans la **Figure 6**, la durée de persistance « ticagrélor-DAPT 6 mois » est plus efficace et plus coûteuse que le traitement par « le clopidogrel-DAPT 12 mois » dans 99,27 % des cas. Cette approche de persistance est plus rentable que le comparateur en seulement 5,78 % des cas à un seuil de 50 000 \$ CA/QALY gagnée. « Le ticagrélor-DAPT 9 mois » est plus rentable que le comparateur en seulement 0,03 % des cas (**Figure 7**) et « le ticagrélor-DAPT 12 mois » n'a aucune chance d'être coût-efficace par rapport au « clopidogrel-DAPT 12 mois » au même seuil décisionnel (**Figure 8**). Cette analyse est sur une période d'évaluation de 12 mois après l'IM initial.

**Figure 5** : Le diagramme de dispersion coût-efficacité Ticagrélol-DAPT 3 mois *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois

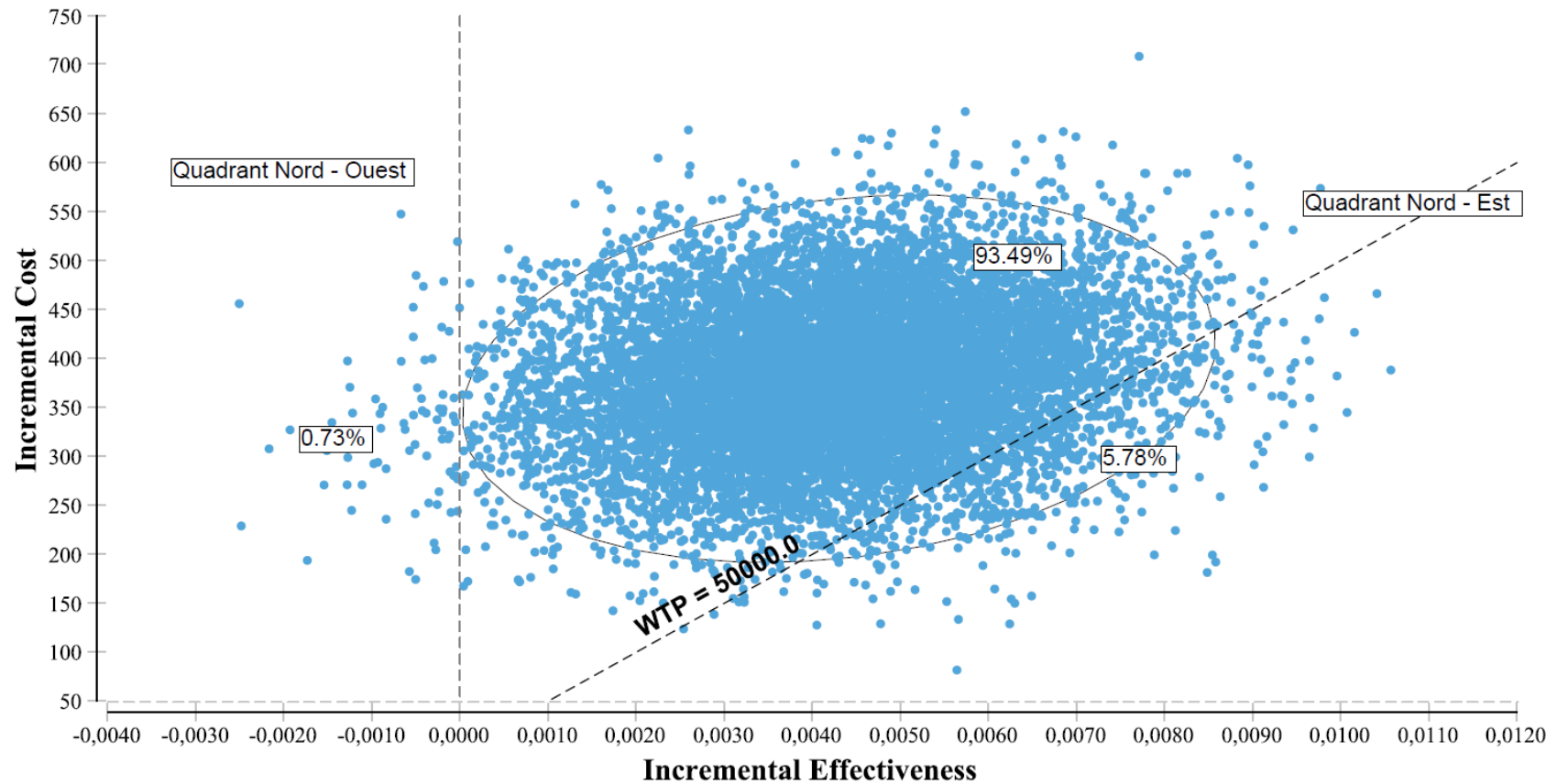


DAPT, Double thérapie antiplaquettaire; TICA, ticagrélol; Clopid, clopidogrel

WTP, willingness to pay; WTP = 50 000, seuil décisionnel de 50 000 \$ CA par QALY gagnée

**Figure 6** : Le diagramme de dispersion coût-efficacité Ticagrélol-DAPT 6 mois *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois

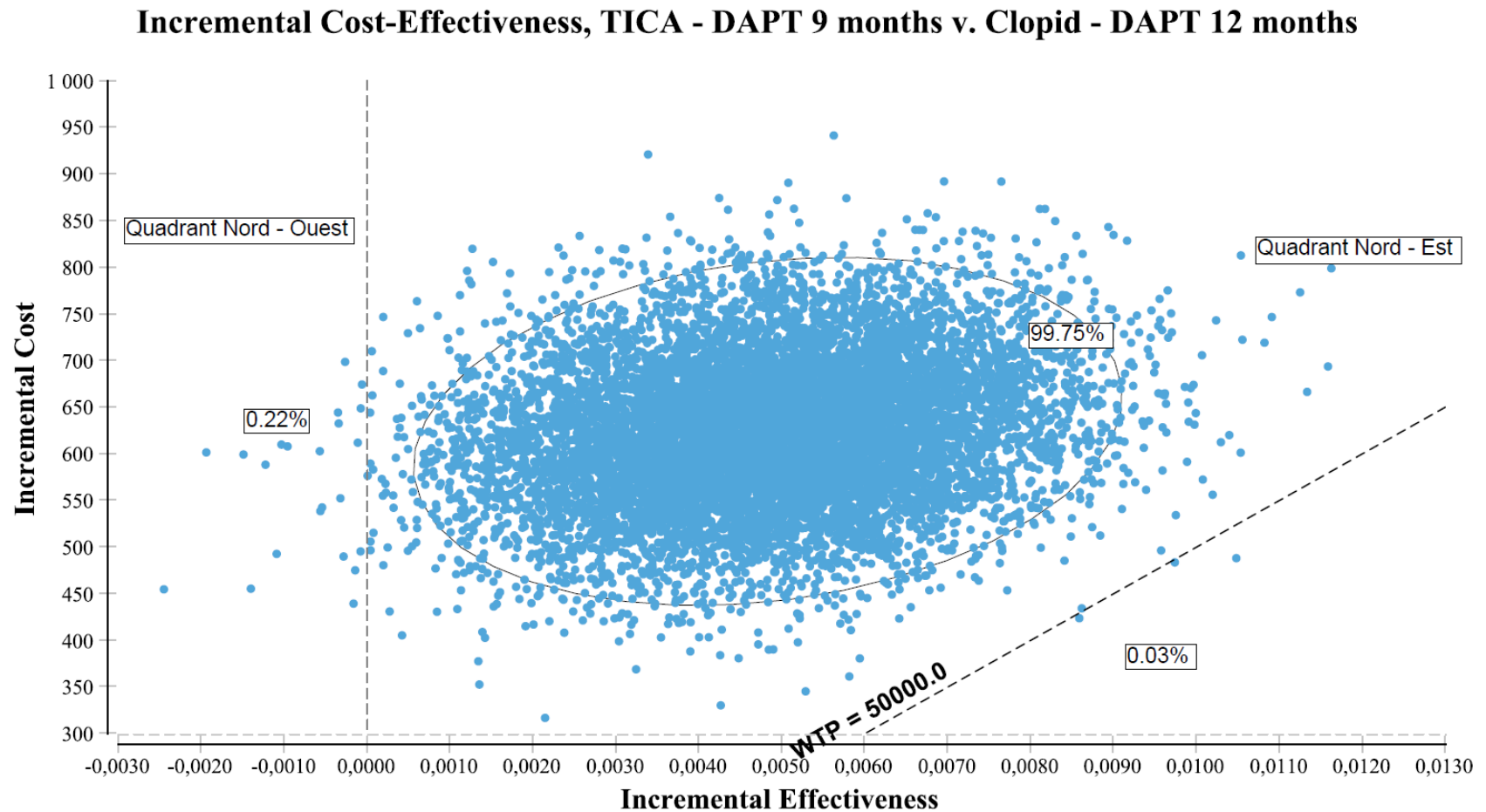
### Incremental Cost-Effectiveness, TICA - DAPT 6 months v. Clopid - DAPT 12 months



DAPT, Double thérapie antiplaquettaire; TICA, ticagrélol; Clopid, clopidogrel

WTP, willingness to pay; WTP = 50 000, seuil décisionnel de 50 000 \$ CA par QALY gagnée

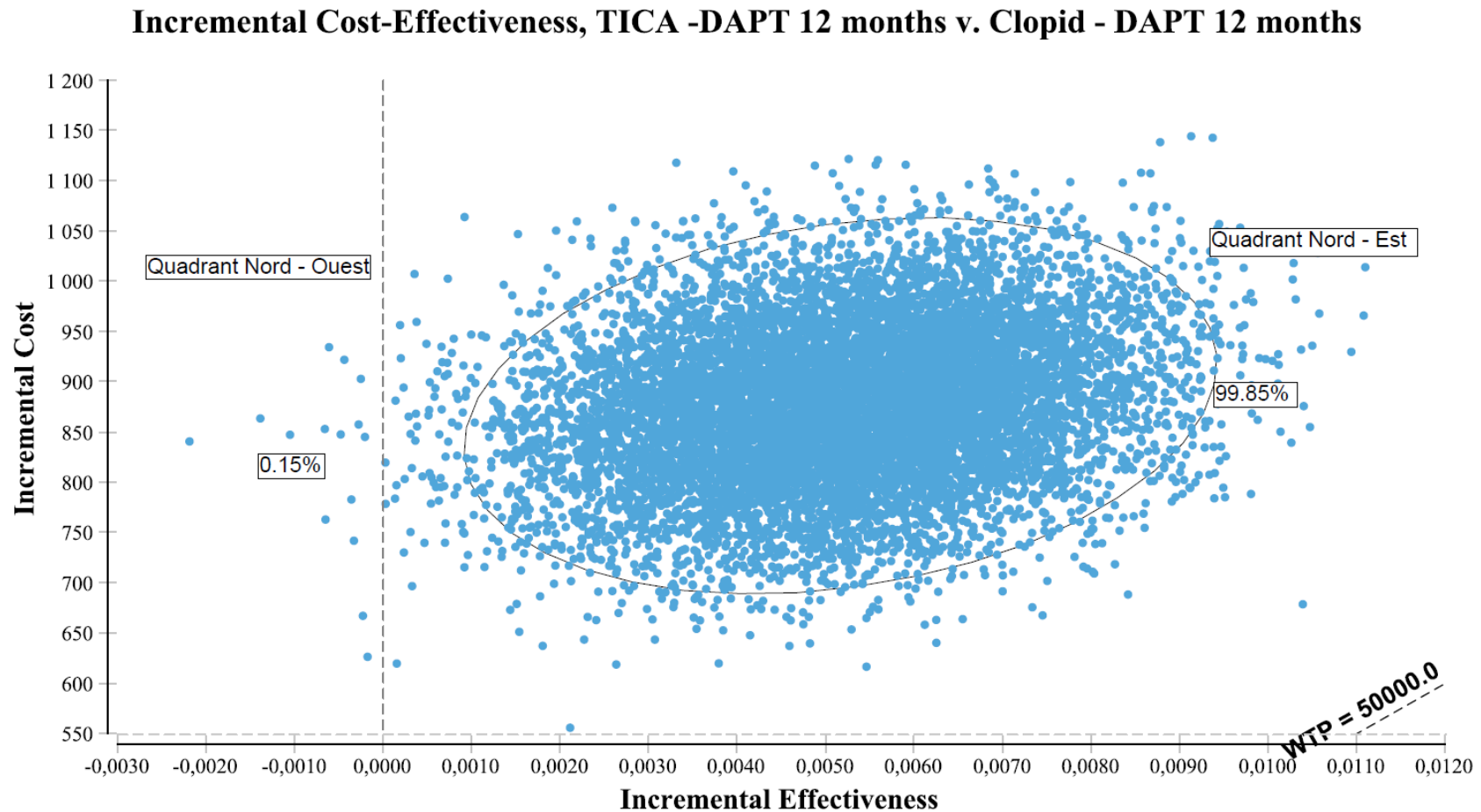
**Figure 7** : Le diagramme de dispersion coût-efficacité Ticagrélor-DAPT 9 mois *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois



DAPT, Double thérapie antiplaquettaire; TICA, ticagrélor; Clopid, clopidogrel

WTP, willingness to pay; WTP = 50 000, seuil décisionnel de 50 000 \$ CA par QALY gagnée

**Figure 8** : Le diagramme de dispersion coût-efficacité Ticagrélol-DAPT 12 mois *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois



DAPT, Double thérapie antiplaquettaire; TICA, ticagrélol; Clopid, clopidogrel

WTP, willingness to pay; WTP = 50 000, seuil décisionnel de 50 000 \$ CA par QALY gagnée

Ces diagrammes de dispersion couvrent généralement les quatre quadrants, ce qui indique une incertitude quant à la pertinence de l'intervention par rapport au seuil décisionnel de 50 000 \$ CA par QALY gagnée. La CEAC résume cette incertitude en tenant compte d'une plage de valeurs du seuil décisionnel.

Comme illustré dans la **Figure 9** et le **Tableau 13**, il y a une probabilité de 59,31 % que la durée de persistance avec « le ticagrélor-DAPT 3 mois » soit rentable à un seuil de 50 000 \$ CA/QALY gagnée. À un seuil décisionnel de 100 000 \$ CA/QALY, la probabilité d'être coût-efficace augmente à 87,52 %.

« Le ticagrélor-DAPT 6 mois » a une probabilité d'être coût-efficace de 62,09 % à un seuil décisionnel de 100 000 \$ CA/QALY gagnée. (**Figure 10** et **Tableau 13**). La probabilité est de 21,33 % pour 9 mois (**Figure 11** et **Tableau 13**) et de seulement 1,81 % pour 12 mois de ticagrélor-DAPT (**Figure 12** et **Tableau 13**) avec ce même seuil. Encore une fois, cette analyse est sur une période d'évaluation de 12 mois après l'IM initial.

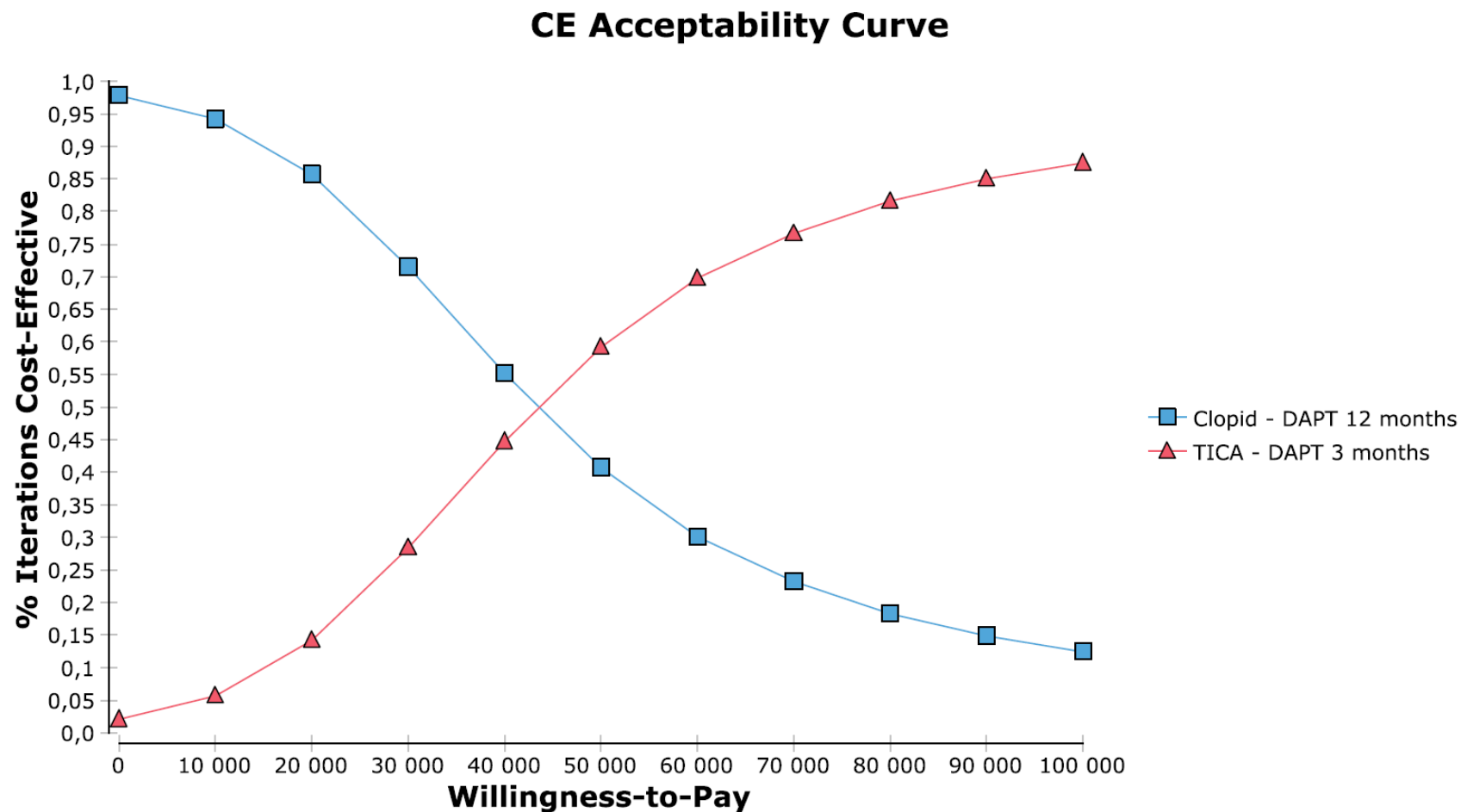
**Tableau 13** : Probabilités d’être coût-efficace des durées de persistance avec le Ticagrélor-DAPT pour différents seuils décisionnels

Seuil décisionnel (\$ CA/QALY)	Ticagrélor-DAPT 3 mois*	Ticagrélor-DAPT 6 mois*	Ticagrélor-DAPT 9 mois*	Ticagrélor-DAPT 12 mois*
0 \$	2,15 %	0 %	0 %	0 %
10 000 \$	5,74 %	0 %	0 %	0 %
20 000 \$	14,27 %	0,01 %	0 %	0 %
30 000 \$	28,47 %	0,18 %	0 %	0 %
40 000 \$	44,79 %	1,28 %	0 %	0 %
50 000 \$	59,31 %	5,78 %	0,03 %	0 %
60 000 \$	69,85 %	15,12 %	0,2 %	0 %
70 000 \$	76,71 %	27,21 %	1,35 %	0,01 %
80 000 \$	81,67 %	40,94 %	4,91 %	0,01 %
90 000 \$	85,07 %	52,6 %	12,06 %	0,4 %
100 000 \$	87,52 %	62,09 %	21,33 %	1,81 %

DAPT, Double thérapie antiplaquettaire

\*Probabilité d’être coût-efficace à un certain seuil décisionnel

**Figure 9** : Courbes d'acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 3 mois *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois

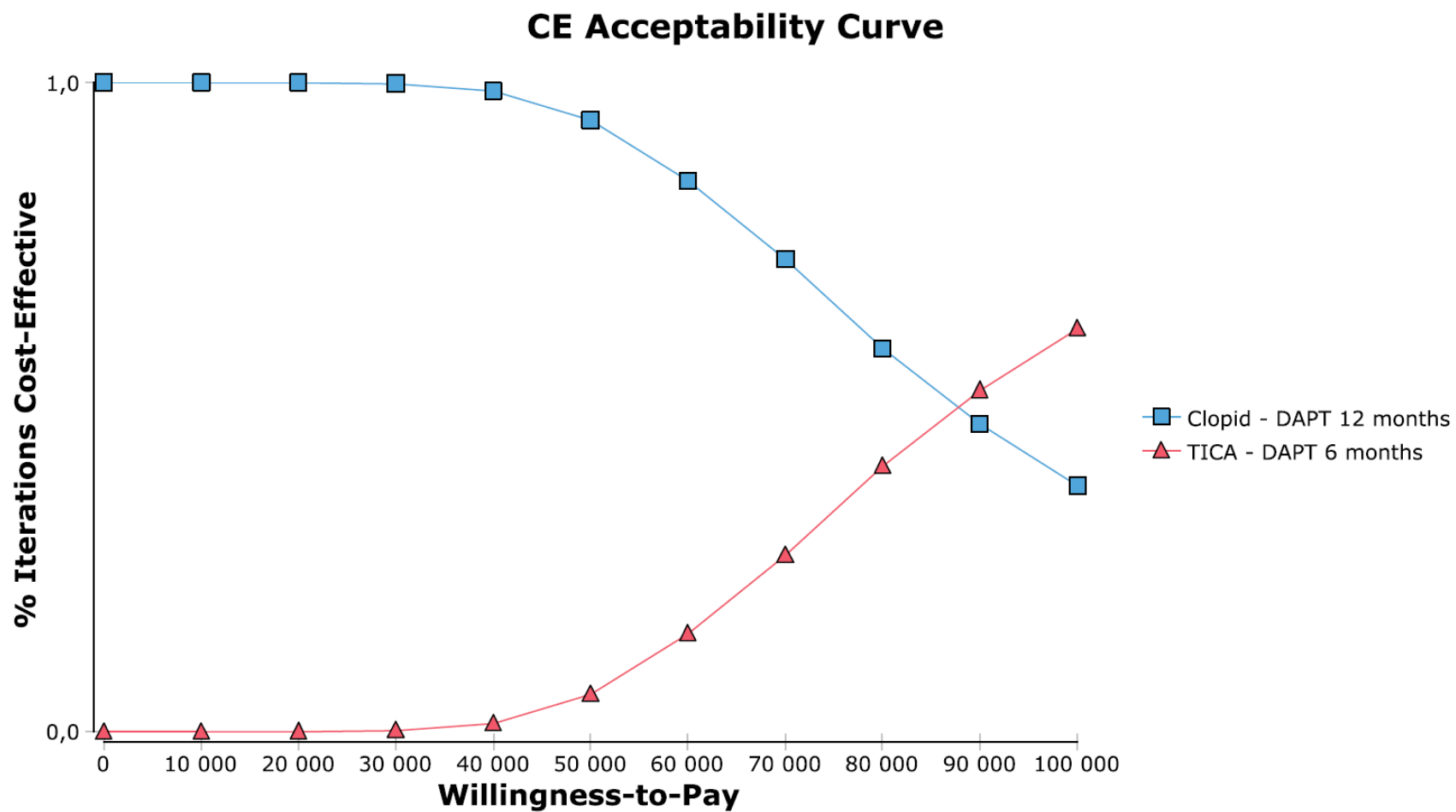


RCED, rapport coût-efficacité différentiel; CE Acceptability Curve, courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité

Willingnes to Pay, seuil décisionnel

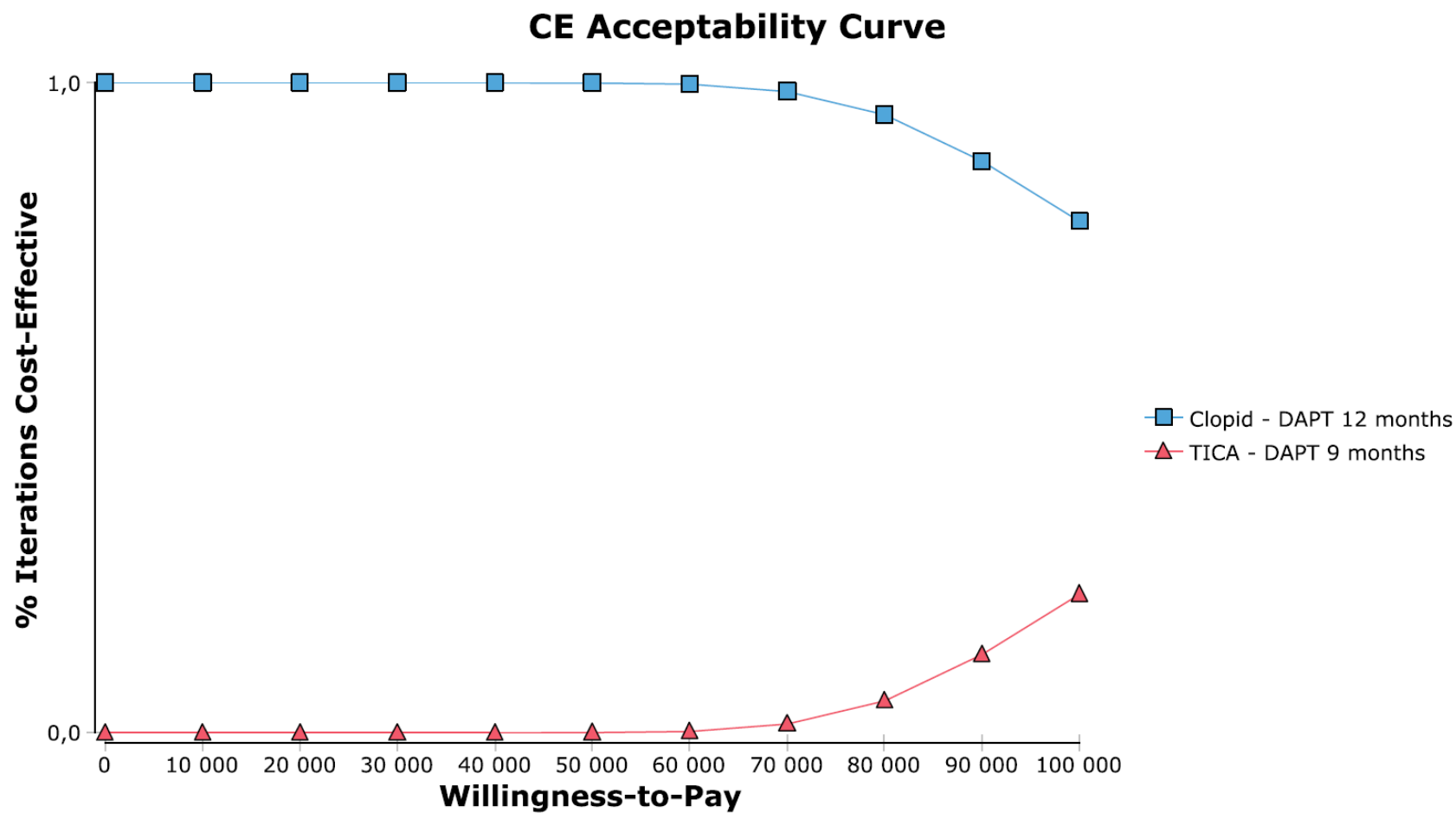


**Figure 10** : Courbes d'acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 6 mois *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois



RCED, rapport coût-efficacité différentiel; CE Acceptability Curve, courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité  
 Willingnes to Pay, seuil décisionnel

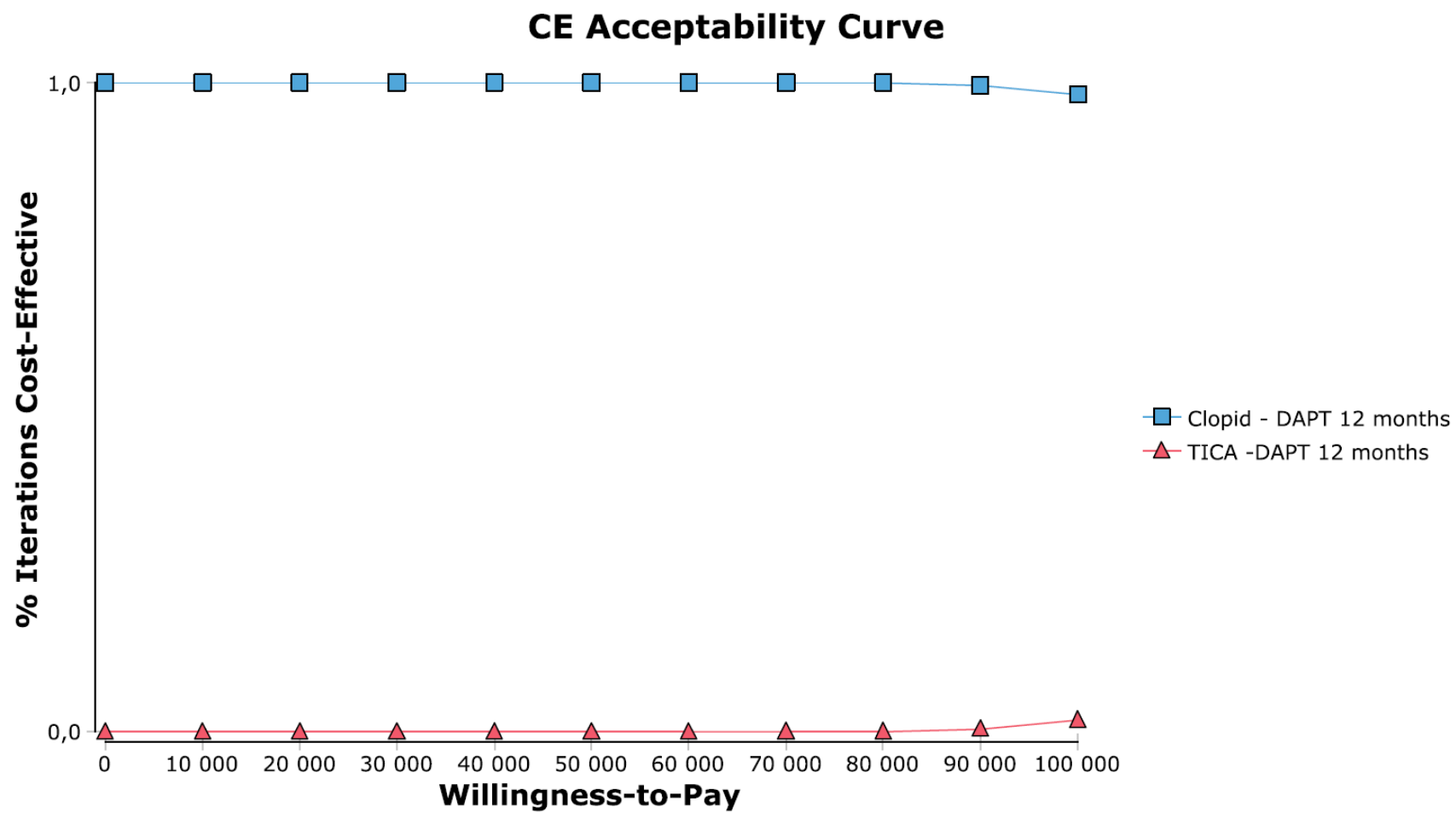
**Figure 11** : Courbes d'acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 9 mois *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois



RCED, rapport coût-efficacité différentiel; CE Acceptability Curve, courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité

Willingnes to Pay, seuil décisionnel

**Figure 12** : Courbes d'acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 12 mois *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois



RCED, rapport coût-efficacité différentiel; CE Acceptability Curve, courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité  
 Willingnes to Pay, seuil décisionnel

## 5.2 Résultats des analyses de sensibilité déterministes

Des analyses de sensibilité unidirectionnelles ont été effectuées pour les coûts des états de santé et des événements cliniques ainsi que pour les utilités, permettant de déterminer les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats du modèle. Les résultats de ces analyses sont présentés dans quatre diagrammes de Tornado, soit un par durée de traitement avec le ticagrélor-DAPT (voir les **Figures 13-16**). Ces diagrammes illustrent les paramètres testés en ordre d'influence décroissant.

Les résultats ont révélé que le coût du décès cardiovasculaire avait le plus grand impact sur le RCED pour toutes les durées de persistance avec le ticagrélor-DAPT comparées au traitement par le clopidogrel-DAPT. Par exemple, lorsque le coût du décès cardiovasculaire était plus élevé que sa valeur de référence, c.-à-d. qu'il variait de 0 \$ CA à 15 033 \$ CA, les RCEDs pour toutes les quatre approches de persistance avec le ticagrélor-DAPT diminuaient de manière substantielle par rapport à ses valeurs de l'analyse de référence. Le RCED<sub>3</sub>, par exemple, a diminué de 43 581 \$ CA par QALY gagnée à 25 818 \$ CA par QALY (c.-à-d. une réduction d'environ 41 %). Les RCED<sub>6</sub>, RCED<sub>9</sub>, RCED<sub>12</sub> ont diminué de 22 %, de 17 % et de 18 %, respectivement, signalant un impact diminuant du coût de la mortalité avec une plus longue exposition au ticagrélor-DAPT.

Lorsque le coût du SM augmentait, le RCED diminuait pour l'approche « ticagrélor-DAPT 3 mois », mais augmentait pour les trois autres durées de persistance avec le ticagrélor-

DAPT. Cette tendance divergente souligne que le taux de SM majeur diffère de façon vraisemblablement cliniquement importante entre les quatre durées de traitement. Toutefois, cette considération a peu d'impact sur la décision de la stratégie optimale tel que reflété par les RCEDs. Similairement, lorsque la valeur du décrétement d'utilité du SM diminuait, le RCED a augmenté pour la stratégie « ticagrélor-DAPT 3 mois » et a baissé pour les trois autres approches de persistance avec le ticagrélor-DAPT. Encore une fois, l'impact global a cependant été minimal.

Le coût d'un IM récurrent, qui avait tendance à baisser le RCED pour toutes les stratégies, et les coûts de suivi, qui avaient tendance à faire augmenter les RCEDs, n'influençaient que peu les valeurs de RCED obtenues. Le modèle de base s'est donc révélé assez robuste à la variation de ces paramètres. Lorsque l'utilité pour l'état de santé de base après l'IM initial et les décrétements d'utilité liés à l'IM récurrent (de 0 à 3 mois, de 3 à 6 mois, de 6 à 9 mois et de 9 à 12 mois) ont été réduits, le RCED a augmenté et cela, pour toutes les durées de persistance avec le ticagrélor-DAPT. Pourtant, le modèle n'est que très peu sensible à la variation de ces paramètres.

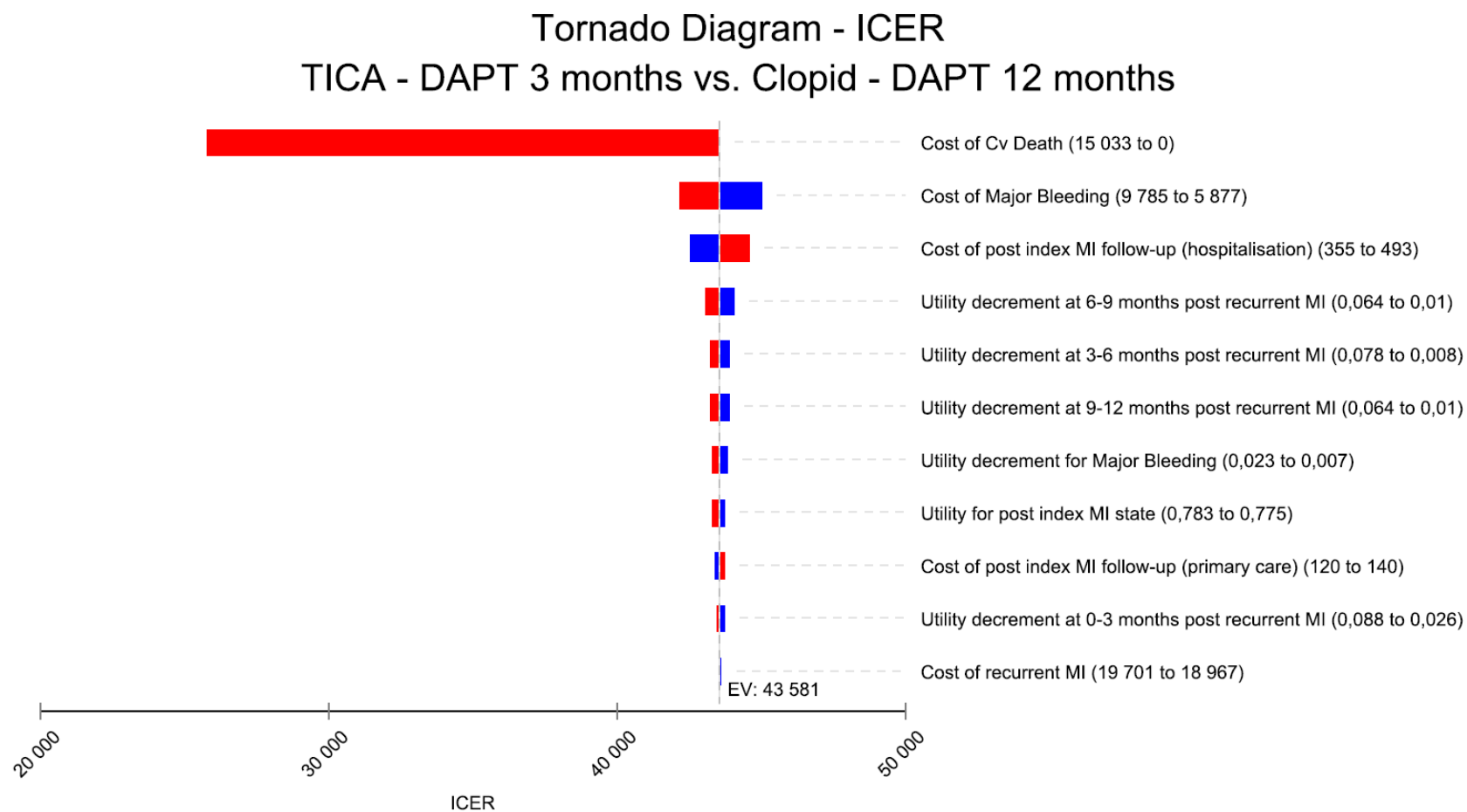
### 5.3 Résultats de l'analyse de scénario

Une analyse de scénario/complémentaire a été réalisée dans laquelle nous avons émis la présomption que le ticagrélor était un médicament générique et avons donc, supposé que le coût du ticagrélor était 25 % de sa valeur de référence (0,811 \$ CA par jour) [96]. Cela nous a

permis d'analyser la sensibilité du modèle à ce paramètre. Les résultats présentés dans le **Tableau 14** montrent que les durées de persistance « ticagrélor-DAPT 3 mois », « ticagrélor-DAPT 6 mois » et « ticagrélor-DAPT 9 mois » sont dominantes, c.-à-d. plus efficaces et moins coûteuses que le traitement par « le clopidogrel-DAPT 12 mois ».

L'approche « ticagrélor-DAPT 12 mois » s'est avérée plus efficace et plus coûteuse que « le clopidogrel-DAPT 12 mois » avec un RCED de 4 231 \$ CA par QALY gagnée. Comme illustré dans la **Figure 17**, il y a une probabilité de 98,8 % que « le ticagrélor-DAPT 3 mois » soit rentable à un seuil décisionnel de 50 000 \$ CA par QALY gagnée.

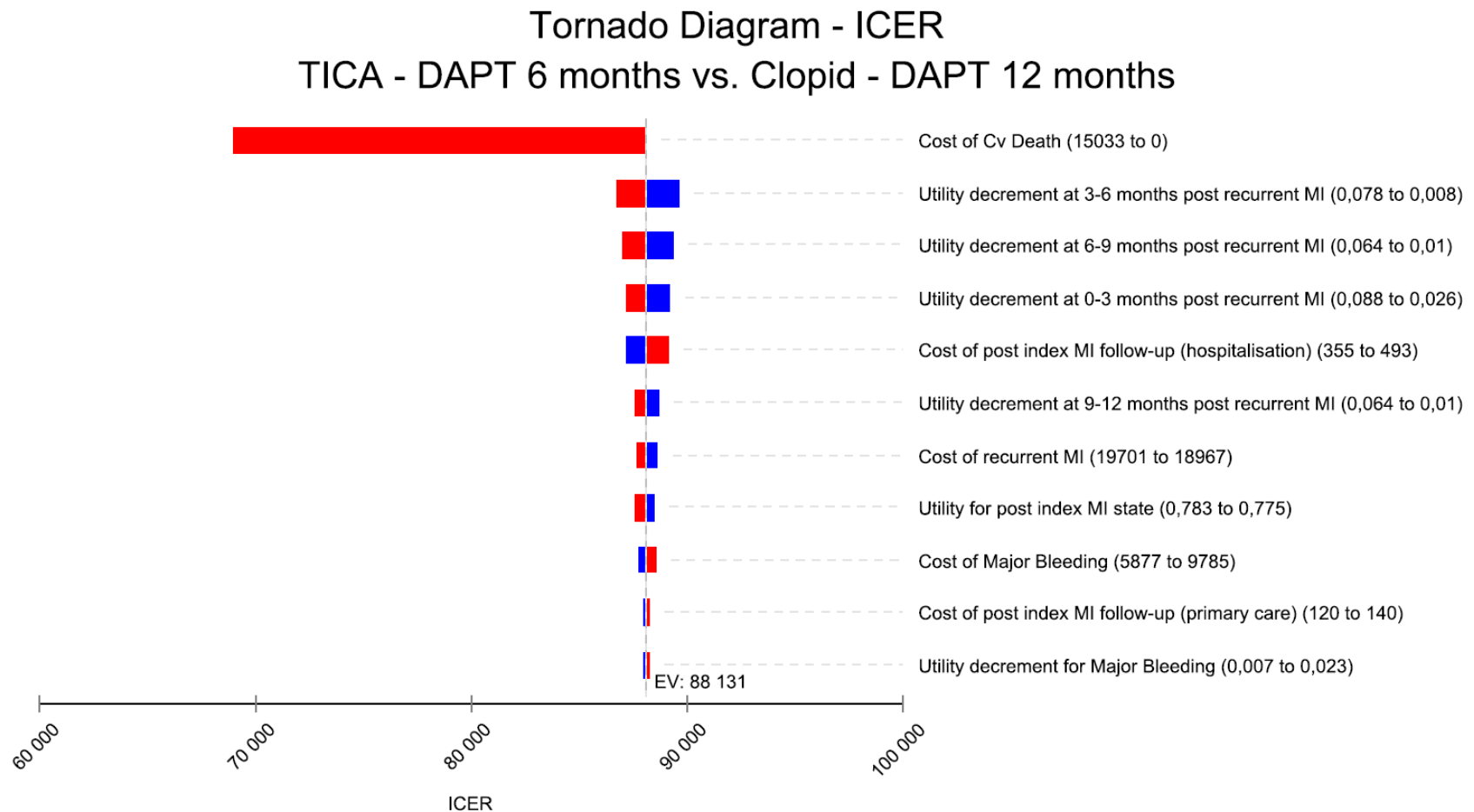
**Figure 13** : Diagramme de Tornado comparant Ticagrélor-DAPT 3 mois avec Clopidogrel-DAPT 12 mois



ICER, incremental cost-effectiveness ratio ou rapport coût-efficacité différentiel; TICA, ticagrélor; Clopid, clopidogrel; MI, myocardial infarction

EV, expected value ou la valeur du rapport coût-efficacité différentiel de l'analyse principale

**Figure 14** : Diagramme de Tornado comparant Ticagrélor-DAPT 6 mois avec Clopidogrel-DAPT 12 mois

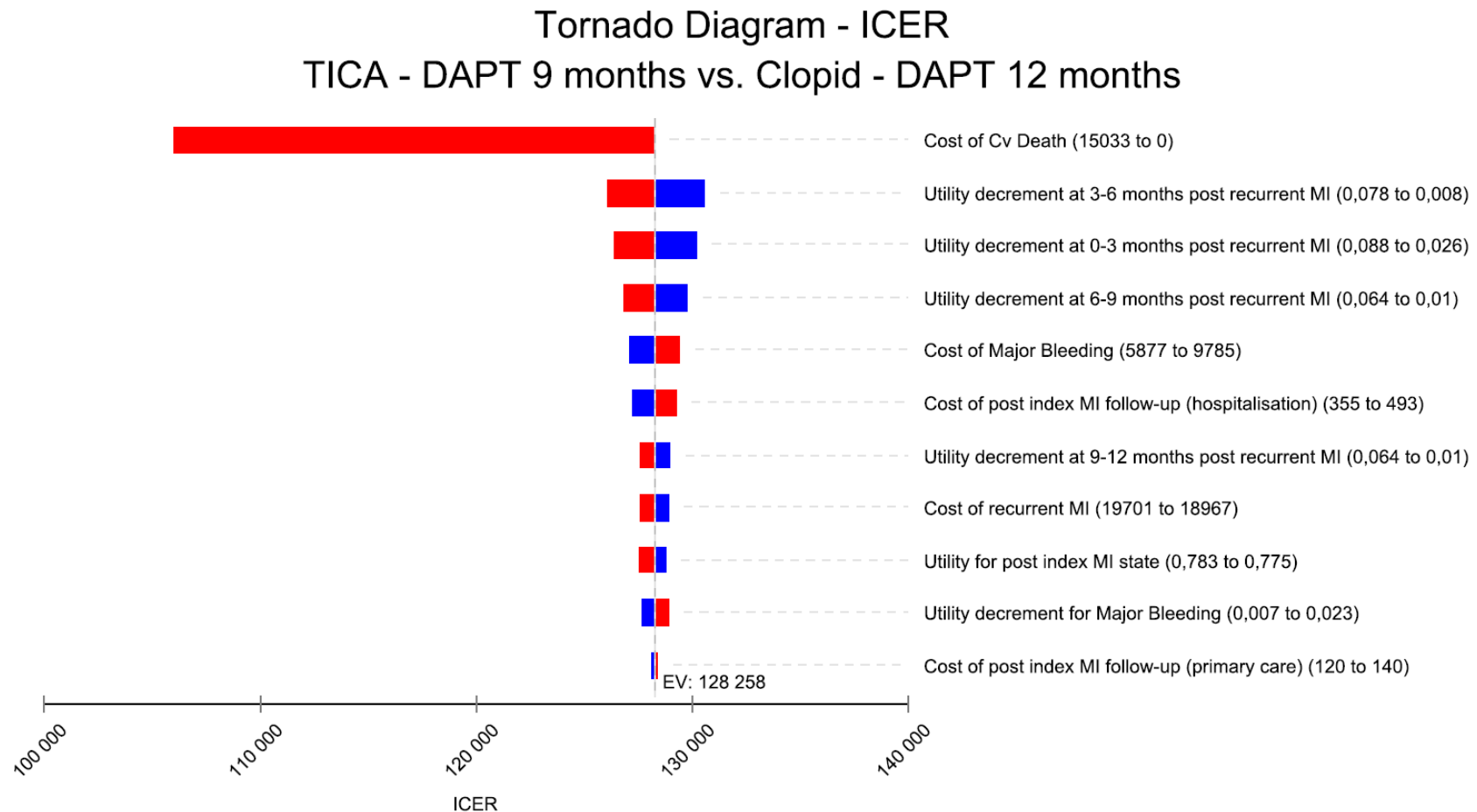


ICER, incremental cost-effectiveness ratio ou rapport coût-efficacité différentiel; TICA, ticagrélor; Clopid, clopidogrel; MI, myocardial infarction

EV, expected value ou la valeur du rapport coût-efficacité différentiel de l'analyse principale



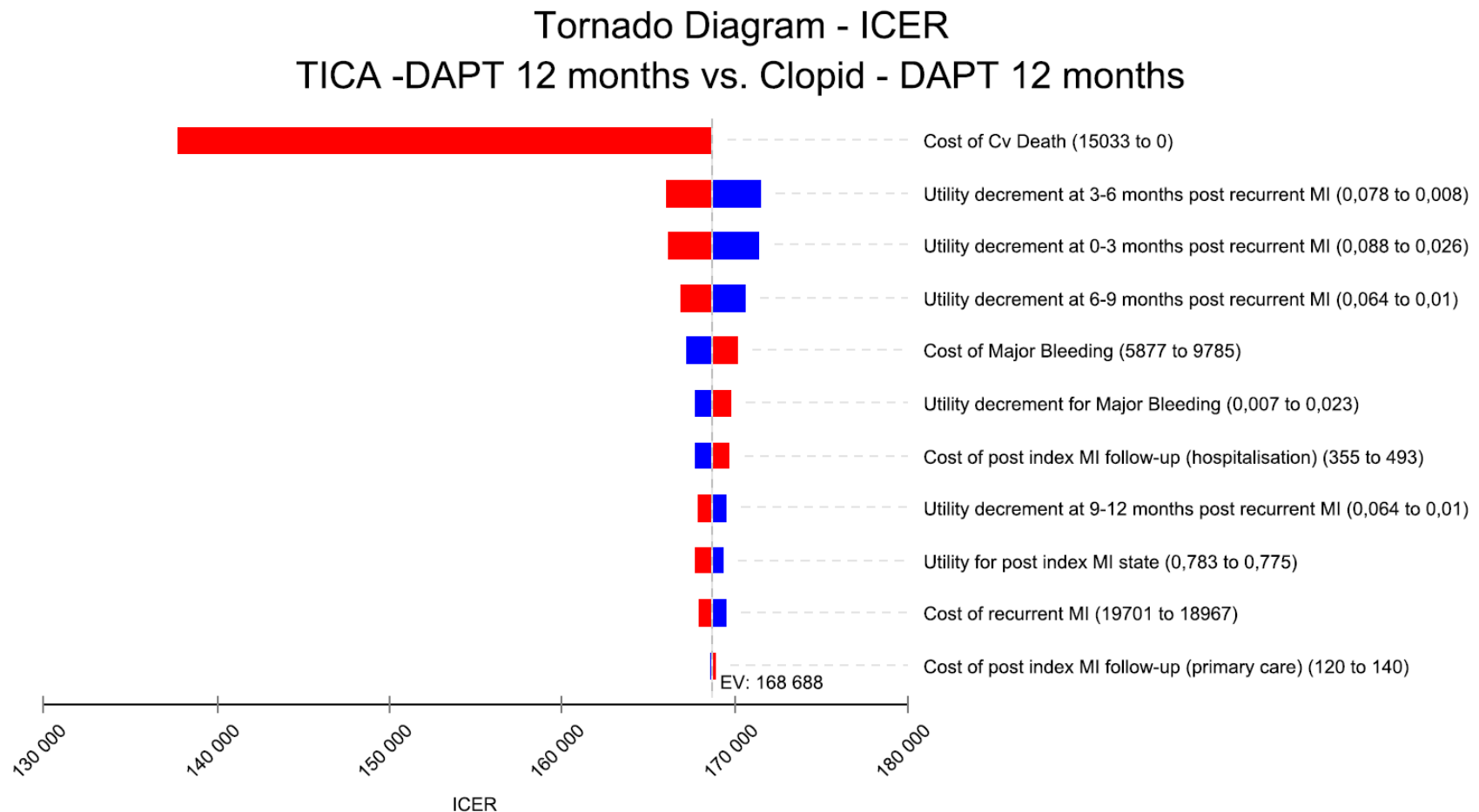
**Figure 15** : Diagramme de Tornado comparant Ticagrélor-DAPT 9 mois avec Clopidogrel-DAPT 12 mois



ICER, incremental cost-effectiveness ratio ou rapport coût-efficacité différentiel; TICA, ticagrélor; Clopid, clopidogrel; MI, myocardial infarction

EV, expected value ou la valeur du rapport coût-efficacité différentiel de l'analyse principale

**Figure 16** : Diagramme de Tornado comparant Ticagrélor-DAPT 12 mois avec Clopidogrel-DAPT 12 mois



ICER, incremental cost-effectiveness ratio ou rapport coût-efficacité différentiel; TICA, ticagrélor; Clopid, clopidogrel; MI, myocardial infarction

EV, expected value ou la valeur du rapport coût-efficacité différentiel de l'analyse principale

**Tableau 14** : Résultats de l'analyse de scénario - coût du ticagrélor à 25 % de sa valeur de référence

Stratégie de traitement	Coût, (\$ CA)*	Coût différentiel, (\$ CA)*	Efficacité, QALY	Efficacité différentielle, QALY	RCED Coût différentiel* par QALY gagnée (\$ CA/QALY)§
Clopidogrel-DAPT 12 mois	8 741 \$		0,7471		
Ticagrélor-DAPT 3 mois	8 679 \$	-62 \$	0,7507	0,0036	Dominante
Ticagrélor-DAPT 6 mois	8 688 \$	-53 \$	0,7514	0,0043	Dominante
Ticagrélor-DAPT 9 mois	8 720 \$	-21 \$	0,7519	0,0049	Dominante
Ticagrélor-DAPT 12 mois	8 763 \$	22 \$	0,7523	0,0052	4 231 \$

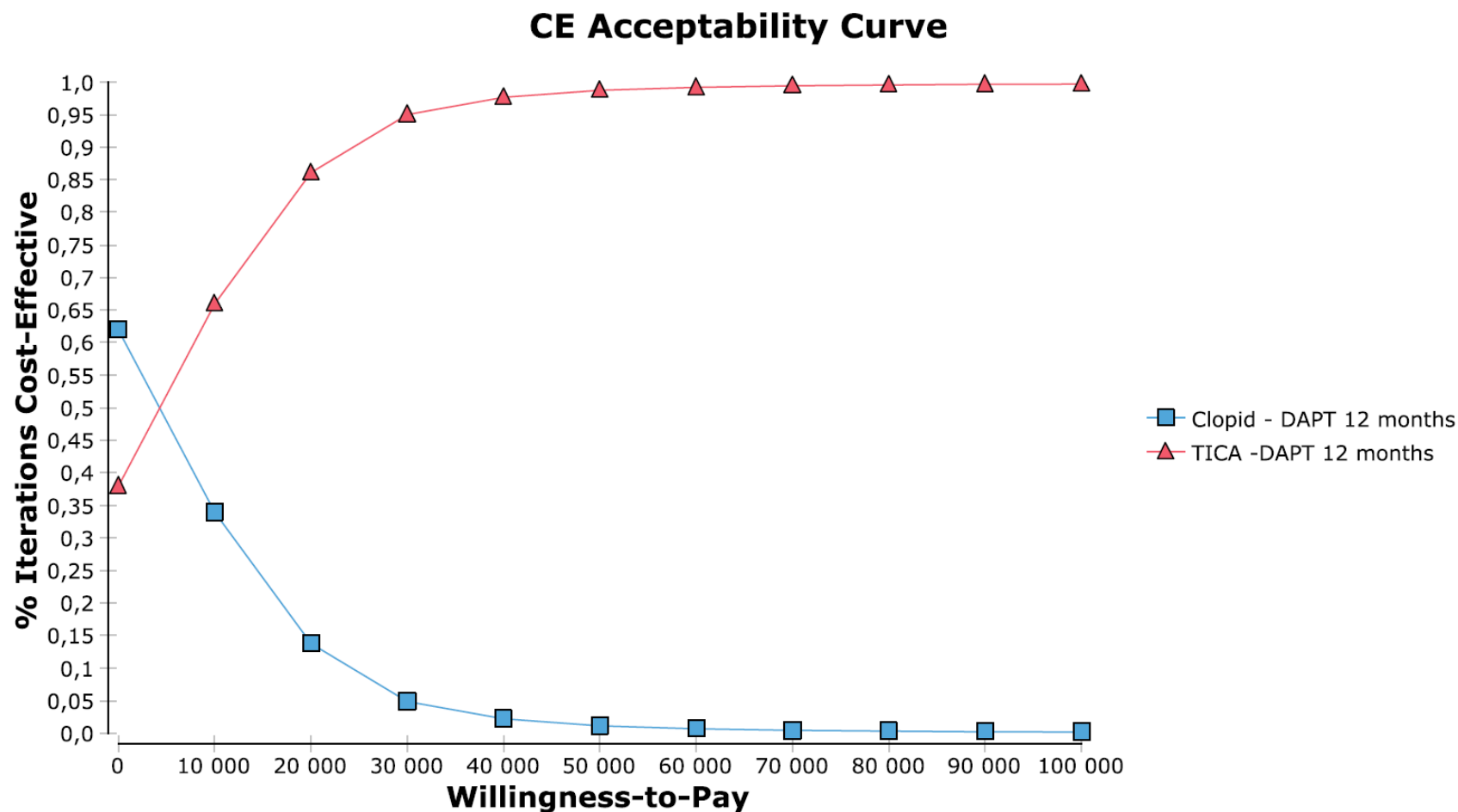
QALY, Quality-adjusted life-year ou année de vie ajustée en fonction de la qualité de vie

RCED, rapport coût-efficacité différentiel

\*, Tous les coûts sont en dollars canadiens de 2018

§, Par rapport à la référence commune clopidogrel-DAPT

**Figure 17** : Courbes d'acceptabilité RCED : Ticagrélor-DAPT 12 mois au coût du ticagrélor à 25 % de sa valeur de référence *versus* Clopidogrel-DAPT 12 mois



RCED, rapport coût-efficacité différentiel; CE Acceptability Curve, courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité

Willingnes to Pay, seuil décisionnel

## 6. DISCUSSION

### 6.1 Résumé et interprétation des résultats

Des études sur l'utilisation des antiplaquettaires dans le SCA ont démontré que la persistance dans le monde réel avec le ticagrélor-DAPT est non seulement inférieure à celle du clopidogrel-DAPT, mais aussi nettement inférieure à ce qui a été supposé dans les analyses économiques qui ont mené à l'approbation et au remboursement du ticagrélor. Il n'était donc pas connu si l'utilisation du ticagrélor au Québec était toute de même rentable, et si une intervention pour augmenter le taux de persistance au ticagrélor auprès des médecins et des patients québécois était nécessaire et rentable.

Dans le cadre de ce projet de recherche, nous avons développé un modèle décisionnel pour évaluer le RCED du ticagrélor-DAPT utilisé dans des conditions de persistance imparfaite après un IM, sur un horizon temporel d'un an et du point de vue du système public des soins de santé au Québec. Trois durées de persistance imparfaite avec le ticagrélor-DAPT, soit 3 mois, 6 mois et 9 mois ont été comparées au « clopidogrel-DAPT 12 mois ». Le modèle a supposé que les patients ont poursuivi un traitement par l'AAS seul pendant le reste de la période de 12 mois. Une quatrième stratégie de traitement, « ticagrélor-DAPT 12 mois », a été ajoutée en tant que contrôle interne du modèle. Trois événements cliniquement et économiquement importants (l'IM récurrent, le SM et le décès cardiovasculaire), ainsi l'absence d'un autre événement clinique ont été modélisés.

Les résultats de l'analyse principale probabiliste de Monte-Carlo ont révélé que toutes les quatre durées de persistance avec le ticagrélor-DAPT étaient plus coûteuses et plus efficaces par rapport au « clopidogrel-DAPT 12 mois » sur un horizon temporel d'un an. À un seuil décisionnel de 50 000 \$ CA par QALY gagnée, nous avons constaté que la stratégie « ticagrélor-DAPT 3 mois » était rentable dans 59,31 % des cas (43 398 \$ CA par QALY gagnée en moyenne). Sur cette courte période d'évaluation, les trois autres stratégies de traitement n'étaient pas coût-efficace à ce seuil de décision.

Quelques études de coût-utilité comparant le ticagrélor-DAPT avec le clopidogrel-DAPT ont présenté leurs résultats sur un horizon temporel d'un an. L'efficacité différentielle en termes de QALY a été assez similaire à celle obtenue dans notre étude économique. Par exemple, l'efficacité différentielle présentée dans les rapports de l'INESSS - remboursement du ticagrélor (2012) [13] et de NICE - remboursement du ticagrélor (2010) [54] ainsi que dans les études de coût-utilité menées en Suisse (2013) [76] et en Colombie (2016) [79] était de 0,005 QALY, de 0,008 QALY, de 0,0051 QALY et de 0,006 QALY, respectivement. Le fait que nous avons réussi à modéliser des gains similaires avec le ticagrélor supporte l'intégrité de notre modèle.

En ce qui concerne le coût différentiel, les résultats présentés dans le rapport INESSS - remboursement du ticagrélor (2012) [13] font apparaître une différence de -903 \$ CA et, par conséquent, le ticagrélor-DAPT était considéré comme l'intervention dominante. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que le coût du clopidogrel était celui de la marque et que, ainsi, le coût du ticagrélor n'était que légèrement supérieur à celui du clopidogrel (2,96 \$ CA par

jour contre 2,59 \$ CA par jour). Dans notre étude, le coût différentiel de 876 \$ CA s'explique par le fait que nous avons utilisé le coût générique du clopidogrel et le prix de marque du ticagrélor, ce qui reflète la réalité courante. Par conséquent, le coût du ticagrélor était environ 9 fois plus élevé que celui du clopidogrel (3,244 \$ CA par jour contre 0,372 \$ CA par jour). Cependant, dans l'analyse de scénario, nous avons trouvé des résultats comparables à l'analyse de l'INESSS en supposant des coûts génériques pour les deux médicaments où la différence de prix serait similaire.

Les études économiques canadiennes menées par Grima et collègues [77] ainsi que par Abdel Qadir et collègues [84] ne présentent que des résultats sur un horizon temporel à vie et ne peuvent donc pas être directement comparés pour le moment.

Les coûts différentiels présentés dans le rapport de NICE - remboursement du ticagrélor (2010) [54] ainsi que dans les études de coût-utilité menées en Suisse (2013) [76] et en Colombie (2016) [79] sont également potentiellement problématiques à comparer avec la présente analyse économique, puisque, d'un côté, les coûts des médicaments peuvent différer et de l'autre, la pratique médicale dans d'autres pays peut être substantiellement différente de celle du Canada. Par conséquent, le type et la quantité des ressources disponibles pour la condition de base et la gestion des complications peuvent différer.

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes ont révélé que le coût du décès cardiovasculaire avait le plus grand impact sur le RCED pour toutes les durées de persistance avec le ticagrélor-DAPT comparées au traitement par le clopidogrel-DAPT. Par exemple,

lorsque le coût du décès cardiovasculaire était plus élevé que sa valeur de référence, les RCEDs de quatre durées de persistance avec le ticagrélor-DAPT diminuaient de manière dramatique par rapport à ses valeurs de l'analyse de référence. En contraste, pour tous les autres paramètres de coût, ainsi que pour les paramètres d'utilité, le modèle de base s'est révélé très robuste au sujet de la variation de ces paramètres. Il est intéressant de noter que l'impact du coût de la mortalité diminuait avec les durées de traitement par le ticagrélor-DAPT plus longues, ce qui est probablement expliqué par le taux de décès cardiovasculaire qui est plus élevé avec des périodes de traitement par l'AAS seul plus longues, ce qui dilue partiellement l'effet du coût de la mortalité.

Lorsque le coût du ticagrélor a été réduit à 25 % de sa valeur de référence (0,811 \$ CA par jour) pour refléter le coût anticipé du ticagrélor générique, les trois durées de persistance au ticagrélor-DAPT (c.-à-d. 3 mois, 6 mois et 9 mois) sont devenues dominantes et la durée de persistance avec « le ticagrélor-DAPT 12 mois » est devenue rentable (4 231 \$ CA par QALY avec une probabilité de 98,8 % à un seuil de décision de 50 000 \$ CA par QALY). Dans l'analyse de référence, le coût du clopidogrel était celui du générique (0,372 \$ CA par jour).

La rentabilité de la durée de persistance « ticagrélor-DAPT 3 mois » pourrait s'expliquer par le faible coût de l'AAS par rapport à celui du ticagrélor (0,152 \$ CA par jour contre 3,244 \$ CA par jour).



## 6.2 Forces

Tout d'abord, le modèle développé pour cette analyse est conçu comme un modèle facilement généralisable. En d'autres termes, il a été créé de manière à pouvoir modifier les données relatives aux paramètres du modèle (les probabilités, les utilités et les coûts) afin d'évaluer l'impact clinique et économique des différentes durées de persistance. Par exemple, nous pourrions facilement changer la séquence des traitements dans chacune des durées de persistance. L'AAS peut être remplacé par un autre inhibiteur du récepteur P2Y12 (le clopidogrel ou le prasugrel) ou par aucun traitement antiplaquettaire. Nous pouvons également ajouter d'autres types de comparateurs à cet arbre de décision.

De plus, le modèle a été validé pour s'assurer de sa précision. Des experts cliniciens ont examiné la structure, les hypothèses et les paramètres du modèle et une vérification interne a été réalisée pour garantir la qualité des calculs mathématiques.

En outre, le modèle de base était assez robuste au sujet du changement de la plupart des paramètres, à l'exception des coûts du décès cardiovasculaire et du ticagrélor. Il est cependant important de noter que la variation dans ces paramètres (augmenter le coût de décès cardiovasculaire ou diminuer le coût du ticagrélor) avait comme résultat d'augmenter la rentabilité des stratégies à base de ticagrélor. Nous soumettons alors que les résultats de notre analyse de référence représentent le minimum de rentabilité qu'on pourrait anticiper des régimes de ticagrélor-DAPT étudiés.

## 6.3 Limites

Le modèle développé dans le cadre de cette analyse présente quelques limites. Premièrement, le modèle supposait que les caractéristiques des participants de l'étude PLATO étaient représentatives de la population québécoise, ce qui n'est pas nécessairement le cas. Cependant, la population PLATO représente probablement une bonne partie de la population québécoise traitée avec le ticagrélor-DAPT.

Deuxièmement, bien que les données sur l'efficacité clinique du ticagrélor-DAPT comparé au clopidogrel-DAPT ont été tirées de l'étude PLATO, les autres paramètres du modèle ont été extraits de plusieurs études portant sur des populations présentant des caractéristiques différentes et ont nécessité des extrapolations dans certains cas, ce qui peut nuire un peu à la précision de l'estimé. Par exemple, le taux d'IM récurrent calculé pour l'AAS (voir la **Section 4.8.2.1 Probabilités**) pourrait être supérieur à celui rapporté dans l'étude CURE puisqu'il y avait une différence importante entre le taux d'IM récurrent dans le groupe clopidogrel-DAPT de l'étude PLATO [12] et celui de l'étude CURE (6,9 % contre 5,2 %) [49]. Cela aurait pu réduire l'utilité des durées de persistance de 3 mois, de 6 mois et de 9 mois avec le ticagrélor-DAPT.

Ensuite, les décrets d'utilité d'IM récurrent ont été estimés de l'étude SAVOR-TIMI [87, 97] dans laquelle les sujets étaient diabétiques de type 2 et que seulement 38 % d'entre eux avaient des antécédents d'IM. Cela dit, qu'il n'y a pas d'évidence que le décrement d'utilité relié à un IM pour un patient diabétique serait différent de celui d'un

patient non-diabétique et notre analyse de sensibilité unidirectionnelle (déterministe) n'a pas révélé que le décrement d'utilité relié à l'IM soit un déterminant important pour la rentabilité du ticagrélor-DAPT.

En outre, les coûts d'IM récurrent, de suivi des soins d'hospitalisation et de suivi des soins primaires, tirés de l'étude de Cohen et collègues [91] pourraient être surestimés; les patients inclus dans la cohorte étant plus âgés que ceux de l'étude PLATO (âge moyen : 79,7 ans contre 62 ans). De plus, la proportion de patients avec insuffisance cardiaque chronique était supérieure à celle de l'étude PLATO (26,8 % contre 5,5 %). Cependant, étant donné que la même approche a été appliquée aux groupes comparés, cet effet devrait être nul.

Troisièmement, le modèle a supposé qu'après l'arrêt du traitement par le ticagrélor-DAPT, les patients recevaient de l'AAS seul jusqu'à la fin des 12 mois. Dans le monde réel, cependant, il y a différentes possibilités. Un patient peut ne pas tolérer le ticagrélor et alors voir son inhibiteur du récepteur P2Y12 changé pour un autre (le clopidogrel ou le prasugrel) par son médecin. Parfois les patients arrêtent tous leurs traitements pour diverses raisons. Actuellement, notre modèle ne décrit pas ces situations, mais pourrait être adapté pour le faire. Cela dit, le scénario du patient qui poursuit un traitement P2Y12 quelconque est nettement moins inquiétant cliniquement et le patient qui arrête tous ces traitements n'est peut pas être aussi susceptible de répondre à une campagne de sensibilisation. L'intérêt donc pour une telle adaptation du modèle pourrait être faible.

Quatrièmement, la non-inclusion de l'AVC dans le modèle pourrait être critiquée par les cliniciens, sachant que cet événement redoutable est typiquement associé à un impact majeur sur la qualité de vie et l'utilisation des ressources de la santé. Cependant, il est peu probable que le taux d'AVC ait influencé les résultats de l'analyse principale étant donné que les différences des taux d'AVC avec le ticagrélor-DAPT, le clopidogrel-DAPT et l'AAS seul n'étaient pas statistiquement significatives entre les groupes comparés dans les études PLATO et CURE. De plus, puisque cette différence n'était pas statistiquement significative, nous n'avons pas trouvé de courbes de KM pour ce point d'aboutissement dans la première année de l'étude PLATO, un prérequis pour dériver la granularité précise des données nécessaires pour alimenter notre modèle. Cela dit, les AVCs pourraient être inclus dans un stade ultérieur de modélisation Markov pour l'extension de l'horizon temporel sur la vie des patients.

Certaines hypothèses de notre modèle peuvent réduire la confiance dans la représentativité des résultats pour la population des patients affectés par un IM dans la vie réelle. Il est plus probable que certains patients subissent plus d'un IM récurrent et/ou plus d'un épisode de SM après l'IM initial et à tout moment dans l'horizon temporel d'un an. Toutefois, nous avons essayé de concevoir un modèle avec un degré optimal de simplification pour répondre à la question de recherche.

## 7. CONCLUSION

Cette analyse détaillée démontre qu’aussi peu que 3 mois de ticagrélor-DAPT sont probablement rentables par rapport à 12 mois de clopidogrel-DAPT. Avec un niveau de preuve de modéré à fort nous concluons donc que les cliniciens devraient continuer à prescrire préférentiellement le ticagrélor-DAPT chez les patients appropriés, même si le taux de persistance est plus faible que précédemment anticipé. Nous concluons également qu’aucune intervention à l’échelle provinciale n’est requise pour améliorer le taux de persistance avec le traitement au ticagrélor après un IM. Toutefois, les cliniciens doivent s’assurer dans la mesure du possible que les patients prennent au moins 3 mois de ticagrélor-DAPT puisque nous n’avons pas modélisé de durées de traitement plus courtes.

Ces résultats devraient intéresser les décideurs du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et l’INESSS. Lors de l’évaluation des médicaments, en particulier les antithrombotiques, des analyses considérant des taux de persistance moins optimistes avec ces médicaments devraient être incluses.

Ces résultats obtenus dans un contexte québécois pourraient aussi être pertinents pour les autres provinces du Canada étant donné que les données cliniques de cette étude reflètent l’efficacité pratique obtenue dans un contexte élargi et réel. La population québécoise est cliniquement similaire aux populations des autres provinces. Les préférences pour les événements cliniques (l’utilité et la disutilité) ne devraient pas varier d’une province à l’autre. De plus, pour ce qui est de la maladie coronarienne, la pratique clinique québécoise est assez

similaire à celle des autres provinces canadiennes. Donc, la seule considération qui pourrait nécessiter une adaptation du modèle serait les coûts des médicaments et des soins médicaux reliés aux événements cliniques d'intérêt.

Le modèle pourrait aussi être généralisé à l'international dans des pays avec des systèmes de santé semblables au nôtre, par exemple les pays européens, scandinaves, l'Israël, et l'Australie.

Finalement, la méthodologie élaborée ici pourrait être étendue à l'évaluation de l'effet de faibles taux de persistance avec différents médicaments pour divers contextes cliniques.

## RÉFÉRENCES

1. Nemchenko, A.S., et al., Pharmacoeconomic analysis of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndrome and diabetes mellitus in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2017. 11(4 Supplement): p. S944-S949.
2. Pouwels, X.G.L.V., et al., Ticagrelor for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events After Myocardial Infarction: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*, 2018. 36(5): p. 533-543.
3. Khera, R. and D.J. Kumbhani, Editorial Commentary: Deconstructing the dogma: Its time to untangle and reassess acute myocardial infarction care. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2017. 27(7): p. 492-493.
4. Lozano, I., et al., Cost of Therapies in Acute Coronary Syndromes: A Relevant Factor Not Reflected in the Trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. 71(23): p. 2710.
5. Statistics, C., Mortality, Summary List of Causes. 2009.
6. Reynard, C. and R. Body, 15 A clinical decision tool for prescribing anti-platelet medication for patients with suspected acute coronary syndrome (PAM). *Emergency medicine journal : EMJ*, 2017. 34(12): p. A870-A871.
7. Associates, C.R., The burden of acute coronary syndrome: The second leading cause of death in Canada.
8. Rawson, N.S.B., et al., The aging Canadian population and hospitalizations for acute myocardial infarction: projection to 2020. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2012. 12 (no pagination)(25).
9. Mehta, S.R., et al., 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*, 2018. 34(3): p. 214-233.
10. Tanguay, J.F., et al., Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol*, 2013. 29(11): p. 1334-45.
11. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007. 357(20): p. 2001-15.
12. Wallentin, L., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361(11): p. 1045-57.
13. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS), BRILINTA – Syndrome coronarien aigu, Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception Québec. 2012.
14. Matteau, A., Personal communication. 2017.
15. Matteau, A., et al., UPTAKE OF NOVEL ORAL ANTIPLATELET ADP ANTAGONISTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME IN QUÉBEC: A 2010-2014 POPULATION-BASED COHORT ANALYSIS. *Canadian Journal of Cardiology*, 2016. 32(10): p. S116.
16. Alexopoulos, D., et al., Dyspnea in patients treated with P2Y<sub>12</sub> receptor antagonists: insights from the GREEK AntiPlatelet (GRAPE) registry. *Platelets*, 2017: p. 1-7.

17. Bagai, A., et al., Longitudinal treatment patterns with ADP receptor inhibitors after myocardial infarction: Insights from the Canadian Observational AntiPlatelet sTudy. *Int J Cardiol*, 2017. 228: p. 459-464.
18. Bergmeijer, T.O., Ticagrelor is frequently discontinued in a real world setting. *European Heart Journal*, 2013. 34(suppl 1): p. P4867-P4867.
19. Chen, I.C., et al., Efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Taiwan: A multicenter retrospective pilot study. *J Chin Med Assoc*, 2016. 79(10): p. 521-30.
20. Green, A., et al., Initiation and persistence with dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*, 2016. 6(5): p. e010880.
21. Zettler, M.E., et al., Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*, 2017. 183: p. 62-68.
22. Gogovor, A., et al., Comparison of persistence rates with angiotensin-converting enzyme inhibitors used in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Value Health*, 2007. 10(5): p. 431-41.
23. Hughes, D.A., et al., The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ*, 2001. 10(7): p. 601-15.
24. Lachaine, J., et al., Persistence and adherence to cholesterol lowering agents: evidence from Regie de l'Assurance Maladie du Quebec data. *Am Heart J*, 2006. 152(1): p. 164-9.
25. Cramer, J.A., et al., Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 2008. 11(1): p. 44-7.
26. Ho, P.M., C.L. Bryson, and J.S. Rumsfeld, Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, 2009. 119(23): p. 3028-35.
27. Urquhart, J., Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomics*, 1999. 15(3): p. 217-28.
28. Urquhart, J., Erratic patient compliance with prescribed drug regimens: target for drug delivery systems. *Clin Pharmacol Ther*, 2000. 67(4): p. 331-4.
29. Dormandy, J., L. Heeck, and S. Vig, Lower-extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease. *Semin Vasc Surg*, 1999. 12(2): p. 118-22.
30. Drouet, L., Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis*, 2002. 13 Suppl 1: p. 1-6.
31. Davies, M.J., The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 2000. 83(3): p. 361-6.
32. Nenci, G., Unifying concept of arterial vascular disease. *European heart journal supplements*, 1999. 1(A): p. A27-A30.
33. Fitchett, D.H., et al., Assessment and Management of Acute Coronary Syndromes (ACS): A Canadian Perspective on Current Guideline-Recommended Treatment – Part 1: Non-ST–Segment Elevation ACS. *Canadian Journal of Cardiology*, 2011. 27(6, Supplement): p. S387-S401.



34. Fitchett, D.H., et al., Assessment and Management of Acute Coronary Syndromes (ACS): A Canadian Perspective on Current Guideline-Recommended Treatment – Part 2: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Canadian Journal of Cardiology*, 2011. 27(6, Supplement): p. S402-S412.
35. Eagle, K.A., et al., Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*, 2002. 359(9304): p. 373-7.
36. Darmon, A., et al., External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur Heart J*, 2018. 39(9): p. 750-757a.
37. Pisano, A., et al., Reducing major adverse cardiac events and all-cause mortality in noncardiac surgery: Perioperative strategies, in *Essentials of Cardiac Anesthesia for Noncardiac Surgery*. 2019, Elsevier. p. 538-577.
38. Stone, G.W., et al., A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 364(3): p. 226-35.
39. Cairns, J.A., et al., Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*, 1985. 313(22): p. 1369-75.
40. Lewis, H.D., Jr., et al., Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*, 1983. 309(7): p. 396-403.
41. Jennings, L.K., Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 2009. 102(08): p. 248-257.
42. Wallentin, L., P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *European heart journal*, 2009. 30(16): p. 1964-1977.
43. Cowley, M.J. and L. Kuritzky, Developments in antiplatelet therapy for acute coronary syndromes and considerations for long-term management. *Current medical research and opinion*, 2009. 25(6): p. 1477-1490.
44. Schomig, A., Ticagrelor--is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med*, 2009. 361(11): p. 1108-11.
45. Höchtl, T., et al., Oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: update 2012. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2012. 1(1): p. 79-86.
46. Htun, W.W. and S.R. Steinhubl, Ticagrelor: the first novel reversible P2Y12 inhibitor. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2013. 14(2): p. 237-245.
47. Chen, Z., COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005. 366: p. 1607-1621.
48. Sabatine, M.S., et al., Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *New England Journal of Medicine*, 2005. 352(12): p. 1179-1189.
49. Yusuf, S., et al., Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001. 345(7): p. 494-502.

50. Cannon, C.P., et al., Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*, 2010. 375(9711): p. 283-93.
51. Held, C., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 57(6): p. 672-84.
52. Mahaffey, K.W., et al., Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2011. 124(5): p. 544-54.
53. Steg, P.G., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*, 2010. 122(21): p. 2131-41.
54. AstraZeneca, Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Single technology appraisal (STA). 2010.
55. AstraZeneca, Ticagrelor NDA 22-433 - Briefing Document for Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting. 2010.
56. Brouselle, A., Champagne, F., Contandriopoulos, A-P. and Hartz, Z., L'évaluation: concepts et méthodes. 2011, Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
57. O'Brien, B., Principles of economic evaluation for health care programs. *J Rheumatol*, 1995. 22(7): p. 1399-402.
58. Drummond, M.F., Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes third ed. 2005, New York: Oxford University Press.
59. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Approche, Modalités et Processus d'Évaluation des Médicaments aux Fins d'Inscription. 2018 [cited 2018 Oct. 21]; Available from: [inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca).
60. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada; 4th Edition. 2017; Available from: [cadth.ca](http://cadth.ca).
61. Crochard-Lacour, A., et LeLorier, J., Introduction à la pharmacoéconomie. 2000, Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal.
62. Freund, D.A. and R.S. Dittus, Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. *Pharmacoeconomics*, 1992. 1(1): p. 20-31.
63. Weinstein, M.C., G. Torrance, and A. McGuire, QALYs: the basics. *Value Health*, 2009. 12 Suppl 1: p. S5-9.
64. Hunink, M.G.M., Glasziou, P.P. et al., Decision making in health and medicine. 2001, New York: Cambridge University Press.
65. Gray, A.M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L. and Wordsworth, S., Applied Methods of Cost-Effectiveness Analysis in Health Care. 2011, Oxford: Oxford University Press.
66. Sintonen, H., The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med*, 2001. 33(5): p. 328-36.
67. Glick, H.A., Doshi, J. A., Sonnad, S. S. and Polsky, D., Economic evaluation in clinical trials. 2nd ed. 2015, Oxford: Oxford University Press.
68. Hurley, J.E., Health Economics. 2010, Canada: McGraw-Hill Ryerson Limited.

69. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal. 2013; Available from: nice.org.uk.
70. Philips, Z., Ginnelly, L., Sculpher, M., Claxton, K., Golder, S. and R. Riemsma, Woolacoot, N., Glanville, J., Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*, 2004. 8(36): p. iii-iv, ix-xi, 1-158.
71. Briggs, A., Claxton, K. Sculpher, M., Decision modelling for health economic evaluation. 2006, New York: Oxford University Press.
72. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments 18 avril 2018. 2018; Available from: ramq.gouv.qc.ca.
73. Chin, C.T., et al., Lifetime cost-effectiveness analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes based on the PLATO trial: a Singapore healthcare perspective. *Singapore Med J*, 2013. 54(3): p. 169-75.
74. Cowper, P.A., et al., Economic analysis of ticagrelor therapy from a U.S. perspective: results from the PLATO study. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(5): p. 465-76.
75. De la Puente, C., et al., Ticagrelor was cost-effective vs. clopidogrel in acute coronary syndrome in Chile. *J Clin Epidemiol*, 2016.
76. Gasche, D., et al., Cost-effectiveness of ticagrelor and generic clopidogrel in patients with acute coronary syndrome in Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 2013. 143: p. w13851.
77. Grima, D.T., et al., Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes in Canada. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2014. 6: p. 49-62.
78. Liew, D., et al., Cost-effectiveness of 12-month treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in the management of acute coronary syndromes. *Clin Ther*, 2013. 35(8): p. 1110-1117.e9.
79. Mejia, A., et al., Cost-effectiveness analysis of ticagrelor compared to clopidogrel for the treatment of patients with acute coronary syndrome in Colombia. *Biomedica*, 2015. 35(4): p. 531-40.
80. Nikolic, E., et al., Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J*, 2013. 34(3): p. 220-8.
81. Paweska, J., et al., Direct healthcare costs and cost-effectiveness of acute coronary syndrome secondary prevention with ticagrelor compared to clopidogrel: economic evaluation from the public payer's perspective in Poland based on the PLATO trial results. *Kardiol Pol*, 2014. 72(9): p. 823-30.
82. Theidel, U., et al., Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. *Clin Res Cardiol*, 2013. 102(6): p. 447-58.
83. Yamwong, S., et al., Long-term cost effectiveness of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes in Thailand. *Health Econ Rev*, 2014. 4(1): p. 17.
84. Abdel-Qadir, H., I. Roifman, and H.C. Wijeyesundera, Cost-effectiveness of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor for dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a decision-analytic model. *CMAJ Open*, 2015. 3(4): p. E438-46.
85. Le Pen, C., and Lévy, P. L'évaluation médico-économique : concepts et méthodes. 2018; Available from: [http://www.ces-asso.org/sites/default/files/levaluation\\_medico-economique\\_levy\\_et\\_le\\_pen.pdf](http://www.ces-asso.org/sites/default/files/levaluation_medico-economique_levy_et_le_pen.pdf).

86. Kim, J., et al., Health-related quality of life after interventional or conservative strategy in patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction. One-year results of the third randomized intervention trial of unstable angina (RITA-3), 2005. 45(2): p. 221-228.
87. Briggs, A.H., et al., Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017. 130: p. 24-33.
88. Sullivan, P.W., et al., The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics*, 2006. 24(10): p. 1021-33.
89. Association québécoise des distributeurs en pharmacie (AQDP). Mémoire présenté à la Commission de la santé et des services sociaux - Projet de loi no 148. 2017; Available from: [aqdp.ca](http://aqdp.ca).
90. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Manuel des Pharmaciens (no 260) - mise à jour: 38. 2017; Available from: [ramq.gouv.qc.ca](http://ramq.gouv.qc.ca).
91. Cohen, D., et al., Direct healthcare costs of acute myocardial infarction in Canada's elderly across the continuum of care. *The Journal of the Economics of Ageing*, 2014. 3: p. 44-49.
92. Bank of Canada. Inflation Calculator. 2018; Available from: [bankofcanada.ca](http://bankofcanada.ca).
93. Statistique Canada. Indice des prix à la consommation, moyenne annuelle, non désaisonnalisé. Tableau 18-10-0005-01. 2018; Available from: [150.statcan.gc.ca](http://150.statcan.gc.ca).
94. Chen SY, R.E., Banerjee S, Hutton B, Brown A, Asakawa K, McGahan L, Clark M, Severn M, Cox J, Sharma M. Clopidogrel Compared with Other Antiplatelet Agents for Secondary Prevention of Vascular Events in Adults Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2010; Available from: <http://www.cadth.ca/preview.php/en/publication/2708>.
95. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada; 4th Edition; Appendix - Worked Example. 2017; Available from: [cadth.ca](http://cadth.ca).
96. LeLorier, J., Personal communication. 2019.
97. Scirica, B.M., et al., Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013. 369(14): p. 1317-26.